

Маски, скрывающие митохондриальную нейрогастроинтестинальную энцефаломиопатию: клиническое наблюдение

И.В. Маев¹, Е.В. Колмакова^{✉2}, С.Н. Бардаков³, Р.В. Деев², Ю.А. Криволапов², И.Е. Коткас², Е.А. Манушина²,
С.А. Курбатов⁴, П.Г. Цыганкова⁵, А.М. Емелин², Н.В. Бакулина²

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко», Воронеж, Россия;

⁵ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», Москва, Россия

Аннотация

Первый задокументированный случай митохондриальной нейрогастроинтестинальной энцефаломиопатии описан в 1962 г. R. Luft и соавт. Разнообразие и неоднозначность клинических проявлений заболевания затрудняют его раннюю диагностику и лечение. Первые клинические проявления заболевания ассоциируются с патологией желудочно-кишечного тракта. Низкая настороженность и недостаточная осведомленность врачей отдают своевременную диагностику митохондриальной нейрогастроинтестинальной энцефаломиопатии. Цель работы – повысить настороженность врачей узких специальностей и представить больше информации для расширенных возможностей дифференциальной диагностики редко выявляемого заболевания на примере клинического наблюдения.

Ключевые слова: митохондриальные болезни, митохондриальная нейрогастроинтестинальная энцефаломиопатия

Для цитирования: Маев И.В., Колмакова Е.В., Бардаков С.Н., Деев Р.В., Криволапов Ю.А., Коткас И.Е., Манушина Е.А., Курбатов С.А., Цыганкова П.Г., Емелин А.М., Бакулина Н.В. Маски, скрывающие митохондриальную нейрогастроинтестинальную энцефаломиопатию: клиническое наблюдение. Терапевтический архив. 2022;94(8):992–998. DOI: 10.26442/00403660.2022.08.201833

CASE REPORT

Masks hiding mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. Case report

Igor V. Maev¹, Elena V. Kolmakova^{✉2}, Sergey N. Bardakov³, Roman V. Deev², Yuri A. Krivolapov², Inna E. Kotkas²,
Elena A. Manushina², Sergei A. Kurbatov⁴, Polina G. Tsygankova⁵, Alexey M. Emelin², Natalia V. Bakulina²

¹Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

²Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

³Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

⁴Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia;

⁵Bochkov Research Centre of Medical Genetics, Moscow, Russia

Abstract

The first documented case of mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy was described in 1962 by R. Luft. The variety and ambiguity of the clinical manifestations of the disease complicate its early diagnosis and treatment. The first clinical manifestations of the disease are associated with the pathology of the gastrointestinal tract. Low alertness and insufficient awareness of doctors delays the timely diagnosis of mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. The aim of the work is to increase the alertness and awareness of narrow specialties about the possibility of differential diagnosis of an extremely rare detected disease on the base of our clinical observation.

Keywords: mitochondrial diseases, mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy

For citation: Maev IV, Kolmakova EV, Bardakov SN, Deev RV, Krivolapov YuA, Kotkas IE, Manushina EA, Kurbatov SA, Tsygankova PG, Emelin AM, Bakulina NV. Masks hiding mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. Case report. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(8):992–998. DOI: 10.26442/00403660.2022.08.201833

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Колмакова Елена Валерьевна** – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». Тел.: +7(812)543-13-13; e-mail: Elena.Kolmakova@szgmu.ru; ORCID: 0000-0002-1745-6982

Маев Игорь Вениаминович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-6114-564X

Бардаков Сергей Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. нефрологии и эфферентной терапии ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0002-3804-6245

Деев Роман Вадимович – канд. мед. наук, доц., зав. каф. патологической анатомии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0001-8389-3841

✉ **Elena V. Kolmakova.** E-mail: Elena.Kolmakova@szgmu.ru; ORCID: 0000-0002-1745-6982

Igor V. Maev. ORCID: 0000-0001-6114-564X

Sergey N. Bardakov. ORCID: 0000-0002-3804-6245

Roman V. Deev. ORCID: 0000-0001-8389-3841

Во второй половине XX в. описана новая группа заболеваний, связанных с нарушением функции митохондрий. Митохондриальные болезни (МБ) обусловлены генетическими и структурно-биохимическими дефектами, приводящими к нарушению тканевого дыхания. При МБ поражаются в первую очередь наиболее энергозависимые ткани и органы-мишени в различной комбинации: центральная нервная система, скелетная мускулатура, мышца сердца, органы зрения, почки, печень, костный мозг и эндокринная система [1–3].

Одним из вариантов заболеваний, связанных с нарушением функционирования митохондрий, с гастроэнтерологическими симптомами является митохондриальная нейрогастроинтестинальная энцефаломиопатия (МНГИЭ). Впервые этот термин был использован М. Hirano и соавт. в 1994 г. [4].

МНГИЭ – это аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное мутацией в гене фосфорилазы тимидина (ТУМР), локализованного в 22q13.32 [2, 5, 6]. В гене ТУМР описано более 200 мутаций, которые приводят к потере активности тимидинфосфорилазы. Тимидинфосфорилаза катализирует превращение тимидина и 2'-дезоксирибозы в их соответствующие основания и 2-α-d-дезоксирибоза-1-фосфат. Без нормальной активности тимидинфосфорилазы нуклеозиды тимидина накапливаются в клетках. Высокие уровни нуклеозидов токсичны для митохондриальной ДНК и вызывают мутации, которые приводят к дисфункции дыхательной цепи и, следовательно, к недостаточному производству энергии в клетках [7].

В настоящее время частота встречаемости МНГИЭ составляет 0,15 на 1 млн [3]. Средняя продолжительность жизни больного – 37,6 года. Первые клинические синдромы МНГИЭ появляются в возрасте от 5 мес до 45 лет. Чаще это происходит до 20 лет. Примерно у 1/2 пациентов начальными проявлениями являются симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [8, 9].

Патогномоничных симптомов МНГИЭ нет. Частыми ее проявлениями являются [3, 9, 10]:

- необъяснимая потеря веса, худоба, кахексия, даже при нормальном пищевом поведении и потреблении питательных веществ;
- симптомы/признаки со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, преждевременное насыщение, урчание в животе,

сильная абдоминальная боль, вздутие живота, дисфагия, запор и диарея, дивертикулез тонкой кишки, дилатация желудка, кишечника;

- неврологические симптомы/синдромы: прогрессирующая наружная офтальмоплегия, блефароптоз, полиневропатия, снижение слуха;
- нейрорадиологические признаки: лейкоэнцефалопатия;
- метаболические изменения: стеатоз печени с исходом в цирроз, панкреатит, ранний сахарный диабет, повышенный уровень триглицеридов, повышение лактата плазмы.

Иллюстрацией сложности дифференциальной диагностики и постановки диагноза МНГИЭ является история болезни пациентки 39 лет, представленная в статье.

Пациентка Д., 39 лет

Впервые пациентка Д., 39 лет, обратилась на кафедру внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» в марте 2020 г. Предъявляла жалобы на выраженное похудение, снижение мышечной силы в конечностях рук и ног, ограничение движения глазных яблок, потерю слуха. Со стороны ЖКТ беспокоили интенсивные спастические боли по ходу кишечника, усиливающиеся после приема пищи, тошнота, рвота, не приносящая облегчения, выраженный метеоризм. Стул 3–4 раза в сутки, с остатками непереваженной пищи.

Анамнез жизни: рождена от 2-й беременности в 38 нед от клинически здоровых русских родителей. Работала врачом ультразвуковой диагностики. Питание полноценное, регулярное. Курение, употребление алкоголя, другие вредные привычки отрицает. Гинекологический анамнез – одна беременность, рождение здорового сына. Аменорея с 38 лет.

Анамнез заболевания. Впервые боли спастического характера по ходу кишечника, метеоризм, эпизоды тошноты и рвоты отметила в 2007 г. в возрасте 26 лет. Состояние расценено как стеноз чревного ствола, по поводу чего выполнено оперативное лечение – стентирование. Болевой синдром купирован.

В июле 2017 г. развился ступор левой стопы и судороги в икроножных мышцах левой голени при незначительной физической нагрузке. Осенью 2017 г. госпитализирована в

Криволапов Юрий Александрович – д-р мед. наук, проф., зав. патологоанатомическим отделением клинической молекулярной морфологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0002-9872-0326

Коткас Инна Евгеньевна – канд. мед. наук, зав. хирургическим отделением Клиники им. Э.Э. Эйхвальда, доц. каф. факультетской хирургии им. И.И. Грекова ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0003-4605-9887

Манушина Елена Анатольевна – зам. глав. врача по Клинике им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова».

Курбатов Сергей Александрович – канд. мед. наук, врач-генетик, невролог, врач функциональной диагностики. ORCID: 0000-0002-8886-5222

Цыганкова Полина Георгиевна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова». ORCID: 0000-0003-3998-3609

Емелин Алексей Михайлович – ординатор каф. патологической анатомии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0003-4109-0105

Бакулина Наталья Валерьевна – д-р мед. наук, зав. каф. внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0003-4075-4096

Yuri A. Krivolapov. ORCID: 0000-0002-9872-0326

Inna E. Kotkas. ORCID: 0000-0003-4605-9887

Elena A. Manushina

Sergei A. Kurbatov. ORCID: 0000-0002-8886-5222

Polina G. Tsygankova. ORCID: 0000-0003-3998-3609

Alexey M. Emelin. ORCID: 0000-0003-4109-0105

Natalia V. Bakulina. ORCID: 0000-0003-4075-4096

неврологическое отделение ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», где в ходе электронейромиографического исследования выявлено аксонально-демиелинизирующее поражение периферических нервов. Выполнена люмбальная пункция – белок ликвора 0,860 г/л, цитоз 5/3, представленный преимущественно лимфоцитами. На основании полученных данных выставлен диагноз – хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия. Начата комплексная терапия, включающая преднизолон 1 мг на 1 кг веса (45 мг), витамины группы В, тиоктовую кислоту (600 мг/сут). На фоне приема преднизолона отмечена появившаяся рвота и диарея. Преднизолон не отменен ввиду ожидаемого прогрессирования полиневропатии. В марте 2018 г. преднизолон заменен на Метипред в соответствующей дозе. В июне 2018 г. иммуносупрессивная терапия дополнена пятью сеансами мембранного плазмафереза с положительным эффектом в виде уменьшения дистальной мышечной слабости. В последующем начато постепенное снижение дозы Метипреда до полной отмены. В октябре этого же года (36 лет) после физической нагрузки возник рецидив пареза разгибателей обеих стоп. В связи с этим вновь начала принимать Метипред в дозе 16 мг/сут. Повторно проведено 5 сеансов плазмафереза без эффекта. С июля 2019 г. боли спастического характера в животе, неустойчивый стул до 3–4 раз в сутки, выраженный метеоризм, снижение веса. Для уточнения характера поражения ЖКТ проведено обследование – видеоэзофагогастродуоденоскопия с биопсией. По данным гистологического обследования: в слизистой оболочке антрального отдела желудка картина соответствовала хроническому *Helicobacter pylori*-ассоциированному гастриту, степень активности 1. В слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки – поверхностный дуоденит, в пищеводе – гнойно-фибринозный кандидозный эзофагит. Диагноз кандидоза подтвержден обнаружением *Candida albicans* 10⁵ КОЕ/1 г в кале. Проведена терапия флуконазолом. По данным фиброколоноскопии кишечника – эндоскопические признаки хронического колита с гипотонией толстой кишки. **Рентгенограмма органов живота** (пассаж бария) подтвердила моторные нарушения кишечника. Назначена симптоматическая терапия. Боль в животе уменьшилась, стул уредился до 1–2 раз в сутки.

Нарастает неврологическая симптоматика: в дистальных отделах верхних конечностей появилось нарушение мелкой моторики. Вновь госпитализирована в неврологическое отделение. Для уточнения характера поражения центральной нервной системы выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга. Выявлено диффузное повышение интенсивности сигнала на T₂-ВИ и FLAIR в белом веществе затылочных и теменных долей (лейкоареоз и множественные перивентрикулярные очаги глиоза). Данная картина описана как один из диагностических критериев МНГИЭ [11, 12]. МРТ-картина мышц бедер и голеней характеризовалась выраженным уменьшением объема скелетных мышц, диффузными отеками изменения при отсутствии значимой жировой инфильтрации. Проведена терапия – метилпреднизолон 16 мг/сут, липоевая кислота 600 мг/сут внутривенно, Нутрикомп Гепа, Омес, Креон, смесь Модулен, Тримедат. Терапия способствовала уменьшению мышечной слабости в ногах, но сохранялась слабость в руках. Боли в животе и метеоризм также уменьшились.

В феврале 2020 г. (38 лет) увеличился в размере живот. Начала прием фуросемида (40 мг/сут). В течение 1 нед – полная потеря слуха. По данным ультразвукового исследования и МРТ органов брюшной полости – признаки ас-



Рис. 1. Выявленная диффузная атрофия мышц конечностей.

Fig. 1. Severe diffuse atrophy of the muscles of the limbs (arms and legs).

цита, портальной гипертензии. Для уточнения характера поражения печени выполнена диагностическая лапароскопия, биопсия печени в Клинике им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». При проведении лапароскопической пункционной гепатобиопсии обращала на себя внимание выраженная бледность внутренних органов, печени и подчеркнутая инъекция сосудов. Гистологические проявления слабовыраженных неспецифических изменений в биоптате печени.

Объективно (осмотр – июнь 2020 г.). Состояние средней тяжести. Передвигается с помощью трости. Подкожно-жировая клетчатка практически отсутствует. Выраженная диффузная атрофия мышц конечностей (**рис. 1**). Вес 38,2 кг. Рост 170 см. Индекс массы тела (ИМТ) – 13,22. Умеренная гипотония. Перистальтика кишечника видна при осмотре передней брюшной стенки. Печень выступает из-под края реберной дуги на 1 см. Пальпируется нижний полюс селезенки.

Неврологический статус: сонлива, скорость реакций снижена. Глухота 4-й степени. Движения глазных яблок ограничены (офтальмопарез преимущественно по горизонтали). Двусторонний легкий блефароптоз. Сила в верхних и нижних конечностях: 4 балла, симметрично. Динамометрия: 12 кгс справа, 10 кгс слева. Мышечный тонус в верхних и нижних конечностях снижен, D=S. Патологические пирамидные кистевые знаки: Бехтерева, Жуковского. Нарушение поверхностной чувствительности: гиперестезия до уровня средней трети голеней и лучезапястных суставов по полиневритическому типу.

Данные лабораторного и инструментального обследования. С февраля 2020 г. наблюдалась микроцитарная гипохромная анемия с прогрессирующим снижением уровня гемоглобина с 108 до 75 г/л. В биохимическом анализе отмечалась стойкая гипопротеинемия (общий белок

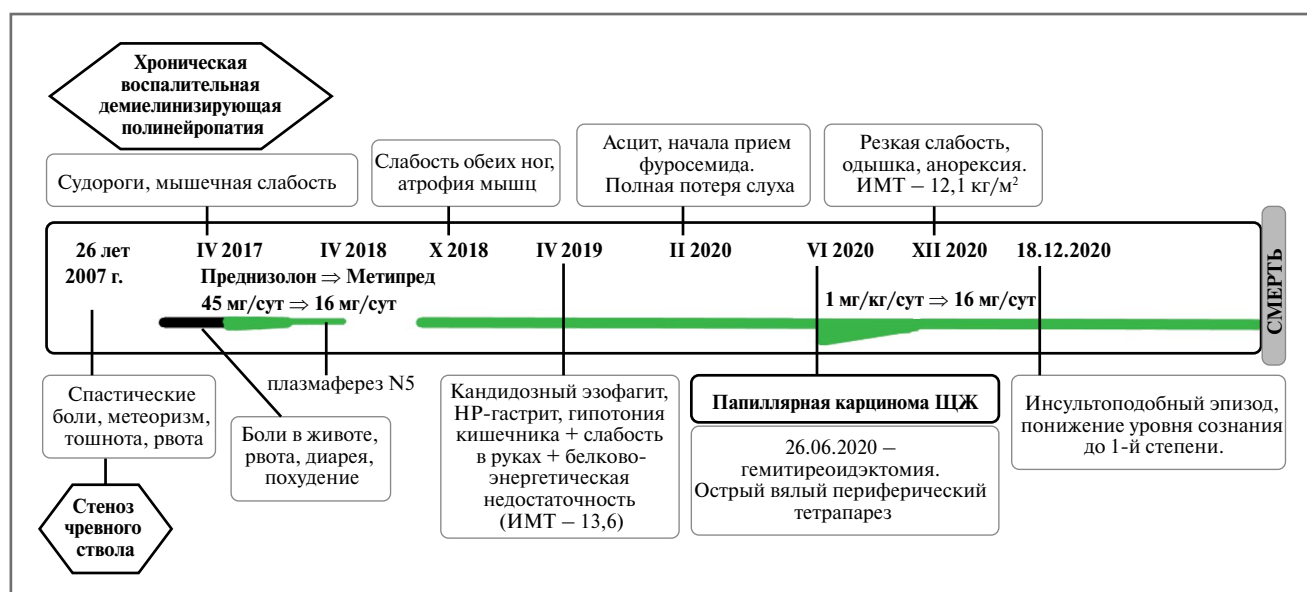


Рис. 2. Последовательность развития клинической картины заболевания.

Fig. 2. Continuity of development of clinical signs of the disease.

плазмы 56,5–41,0 г/л), преимущественно за счет альбумина (34,2–24,9 г/л). С марта 2020 г. отмечалось увеличение уровня аспаратаминотрансферазы до 88,6 Ед/л, аланинаминотрансферазы – до 133,3–56,9 Ед/л, лактатдегидрогеназы – до 730 Ед/л, креатинфосфокиназа – 302 Ед/л, γ -глутамилтранспептидаза – 124 Ед/л, D-димер – 587–1482 нг/мл. Кальпротектин – 3402,00 мкг/л. В анализах мочи – следовая протеинурия, проходящая лейкоцитурия.

Ультразвуковая доплерография непарных висцеральных артерий: брюшной отдел аорты: диаметр 1,60–1,44 см, контуры ровные, стенки не изменены, локальные аневризматические расширения не определяются. Кровоток по артериям не изменен.

Молекулярно-генетическое исследование (15.12.2020): методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру проведен полный анализ гена *TYMP*. Выявлена неопианная ранее замена с.1301G>T; p.(Gly434Val) в гомозиготном состоянии, согласно предикторам влияет на сплайсинг и является патогенной (RefSeq: NM_001953.5; OMIM: 131222; синдром истощения митохондриальной ДНК тип 1; аутосомно-рецессивный тип наследования).

Для исключения онкопатологии в июне 2020 г. выполнена комбинированная позитронно-эмиссионная и рентгеновская компьютерная томография (КТ). Заключение: картина метаболически активного образования в левой доле щитовидной железы (ЩЖ). Косвенные КТ-признаки портальной гипертензии. Минимальный асцит.

29.06.2020 в Клинике высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова выполнена левосторонняя гемитиреоидэктомия. По данным гистологического заключения операционного материала – инкапсулированная папиллярная В-клеточная микрокарцинома (0,8 см) солидного и фолликулярного строения в левой доле ЩЖ. В послеоперационном периоде у пациентки развился острый периферический тетрапарез с задержкой мочи. Принято решение о повышении дозы метилпреднизолона до 1 мг на 1 кг веса. В последующем доза препарата была снижена до 16 мг/сут.

В ноябре 2020 г. состояние пациентки ухудшилось в виде понижения уровня сознания до комы 1-й степени (7 баллов по шкале FOUR). На 3-и сутки уровень сознания восстановлен до ясного. В неврологическом статусе сохранялась

дизартрия, тетрапарез до 4 баллов в верхних и нижних конечностях. Несмотря на проводимую симптоматическую терапию, состояние пациентки ухудшалось, нарастала генерализованная слабость, прогрессировали явления полиорганной недостаточности; 27.12.2020 пациентка скончалась.

Схематично история заболевания представлена на рис. 2.

Заключительный диагноз. Основное заболевание: синдром МНГИЭ, патогенная гомозиготная мутация с.1301G>T; p.(Gly434Val) в гене *TYMP* с развитием офтальмопареза, двусторонней глухоты, моторно-сенсорной полиневропатии (смешанного генеза: митохондриопатия + мальабсорбция), тонко-толстокишечной дискинезии.

Осложнение: дефицит массы тела 3-й степени (ИМТ 12,1 кг/м²). Белково-энергетическая недостаточность тяжелой степени по типу маразматического квашиоркора. Хроническая железодефицитная анемия легкой степени. Дисметаболическая миокардиодистрофия. Хроническая сердечная недостаточность 0–I функционального класса.

Сопутствующее заболевание: хронический стеатогепатит с минимальной степенью активности с начальными явлениями портальной гипертензии. Хронический гастрит вне обострения. Инкапсулированная карцинома левой доли ЩЖ, pT1acN0M0, стадия I. Левосторонняя гемитиреоидэктомия 29.06.2020. Многоузловой нетоксический зоб 1-й степени.

Данные аутопсии. Мозговые оболочки полнокровны. Гистологически: инфильтрированы полиморфно-ядерными лейкоцитами. В веществе головного мозга во всех участках выраженный перичеллюлярный и периваскулярный отек.

Сердце уменьшено в размерах, с малым количеством субэпикардального жира. На микропрепаратах отмечено некоторое увеличение доли отечной стромы, особенно периваскулярно. Кардиомиоциты с признаками зернистой дистрофии, дисконфлексации и мозаичной утраты поперечной исчерченности. Макроскопически выявлена различная воздушность отделов легких. Гистологически в них выявлена бронхопневмония с отеком перибронхиальной соединительной ткани и десквамацией мерцательного эпителия, умеренным количеством слабозозинофильного экссудата в некоторых альвеолах.

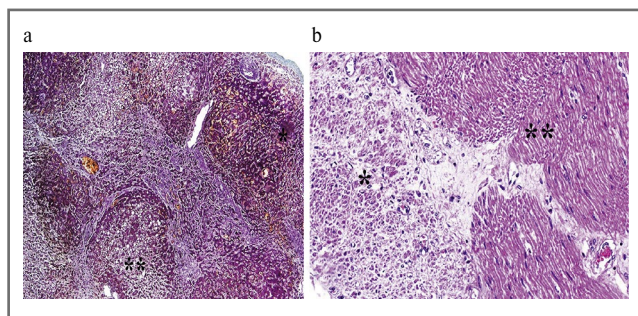


Рис. 3. Патологические изменения в ЖКТ:

а – субкапсулярный (*) участок печени с некрозом и формирующимися соединительнотканными септами, ложной долькой (**), жировой дистрофией гепатоцитов и полнокровными синусоидами; **б** – некроз (*) наружного (продольного) слоя мышечной оболочки толстой кишки, гипертрофия лейомиоцитов внутреннего (циркулярного) слоя толстой кишки (**). Окраска: **а** – гематоксилин и эозин, **б** – по Маллори; **а** $\times 250$; **б** $\times 100$.

Fig. 3. Pathological changes in the gastrointestinal tract:

а – subcapsular (*) area of the liver with necrosis and forming septas connective tissue, false lobule (**), fatty degeneration of hepatocytes and full-blooded sinusoids; **б** – necrosis (*) of the outer (longitudinal) layer of the muscular membrane of the colon, hypertrophy of leiomyocytes of the colon (**). Staining: **а** – hematoxylin and eosin, **б** – by Mallory; **а** $\times 250$; **б** $\times 100$.

Печень с признаками цирроза (**рис. 3**): в субкапсулярных участках обнаружены ложные дольки, центролобулярные некрозы, порто-портальные соединительнотканые септы, выраженная жировая дистрофия гепатоцитов.

Во всех отделах кишечника, преимущественно в толстой кишке, выявлен отек подслизистой основы, увеличение по сравнению с обычным количеством волокнистого матрикса и ангиоматоз по типу формирования «грануляционной ткани»; лейомиоциты мышечного слоя с признаками «зернистой дистрофии», характерен межклеточный отек; клетки внутреннего (циркулярного) слоя несколько гипертрофированы, наружный (продольный) слой мышечной оболочки некротизирован (**см. рис. 3, б**), а в тонкой кишке – фиброзирован.

При исследовании периферических нервов отмечено расслоение миелиновых оболочек и отек эндо- и периневрия. Для поперечно-полосатой скелетной мышечной ткани характерно формирование так называемого миопатического паттерна патогистологических изменений: разноразмерность и полиморфность мышечных волокон на поперечных срезах, зоны некроза и замещения соединительной тканью; однако лимфо-макрофагальная инфильтрация отсутствует (**рис. 4**). В некоторых участках имеются «зернистая дистрофия» волокон и ангиоматоз эндомизия.

Во всех тканях и органах выявлен тромбоваскулит. Обнаружено большое число дискретных базофильных колоний микроорганизмов, в некоторых случаях – микроабсцессов; лейкоцитарная реакция в тканях минимальна.

Выявленные патоморфологические изменения представляют собой сочетание признаков, описанных ранее для данного синдрома, и неспецифических изменений, связанных с нарастанием иммунодефицита и полиорганной недостаточности. К первым следует отнести вовлечение в дистрофический и некротический процесс скелетной мышечной ткани, гипертрофию лейомиоцитов внутреннего мышечного слоя мышечной оболочки тонкой и толстой

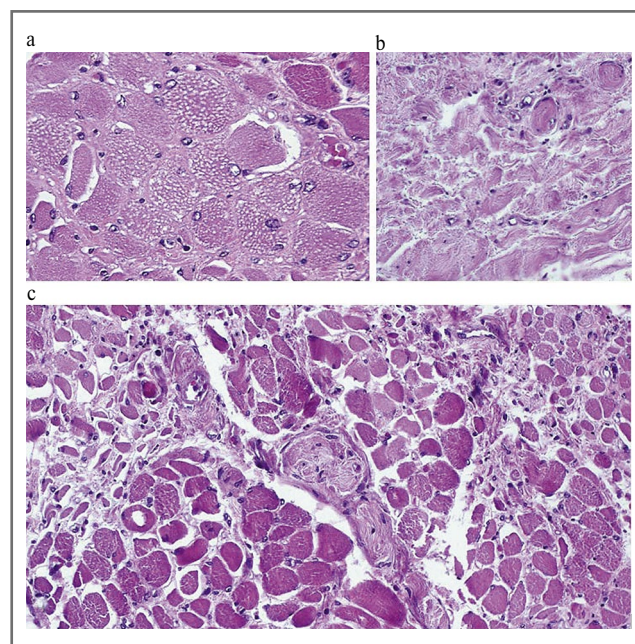


Рис. 4. Поперечно-полосатая скелетная мышечная ткань:

а – «зернистая дистрофия» и некроз волокон, поперечный срез; **б** – замещение некротизированных волокон соединительной тканью, продольный срез; **с** – полиморфизм и разноразмерность мышечных волокон, отек и гипертрофия соединительнотканной стромы мышцы (эндо- и перимизия), поперечный срез. Окраска: гематоксилин и эозин; **а** $\times 400$; **б, с** $\times 250$.

Fig. 4. Striated skeletal muscle tissue: **а** – granular dystrophy and fibers necrosis, transverse section; **б** – replacement of necrotic fibers with connective tissue, longitudinal section; **с** – polymorphism and different sizes of muscle fibers, edema and hypertrophy of the connective tissue sling of the muscle (endo- and perimysium), transverse section. Staining: hematoxylin and eosin; **а** $\times 400$; **б, с** $\times 250$.

кишки, селективный некроз наружного слоя мышечной оболочки кишечника, демиелинизацию периферических нервов [4, 12, 13].

Обнаружение генерализованного тромбоваскулита, гнойной бронхопневмонии, многочисленных микроабсцессов и колоний микроорганизмов во внутренних органах дает основание рассматривать сепсис в форме септикопиемии как промежуточное состояние, приведшее к смерти.

Обсуждение

Авторы сочли необходимым привести детальное описание клинко-лабораторно-инструментальных проявлений редкого заболевания, для того чтобы дать возможность всестороннего осмысления данной патологии, проиллюстрировать сложный диагностический поиск, увенчавшийся постановкой диагноза МНГИЭ. В 26 лет у пациентки отмечались признаки нарушения моторики кишечника, однако они объяснялись ишемией кишечника, связанной со стенозом чревного ствола. Лишь через 10 лет появились первые неврологические признаки заболевания.

Как и описано в литературе, МНГИЭ маскируется под большое число заболеваний различных органов и систем. МНГИЭ чаще всего ошибочно диагностируется как [11, 12]:

- нервная анорексия;
- заболевания ЖКТ: болезнь Крона, целиакия, эзофагит, гастрит, синдром раздраженного кишечника, верхний

синдром брыжеечной артерии, болезнь Уиппла, хроническая кишечная псевдообструкция;

- неврологические заболевания: хроническая демиелинизирующая полинейропатия, наследственная моторно-сенсорная полинейропатия 1-го типа.

Однако уже в 2017 г. у пациентки было очевидным сформировавшееся ядро нозологии (трофический статус и офтальмопарез). В дальнейшем добавлялись характерные для заболевания синдромы. На основании двустороннего птоза, офтальмопареза, тугоухости, полиневритического синдрома, инсультоподобных эпизодов, диспептического синдрома с гипермоторикой, цирроза печени, синдрома портальной гипертензии предложен диагноз митохондриальной патологии в рамках нозологии МНГИЭ. МРТ головного мозга: лейкоэнцефалопатия без каких-либо других нейрорадиологических аномалий (почти всегда присутствует). Данные изменения отмечались у описываемой пациентки.

Кроме того, дополнительным критерием для постановки диагноза [13] явилось проведенное исследование уровня лактата (12 902 мкмоль/л, норма – до 2100) и соотношения лактата/пирувата (28; норма – до 20), что позволило подтвердить наличие митохондриопатии. Своевременная постановка диагноза позволила бы избежать назначения гормональной терапии. Длительный прием глюкокортикоидов, имеющих митохондриотоксическое действие, также, возможно, повлиял на неблагоприятный исход тяжелой нозокомиальной инфекции, с развитием септицемии и септикопиемии, вследствие чего возникли микробные эмболии в различных органах.

И хотя в настоящее время отсутствуют данные об успешном лечении МНГИЭ, однако симптоматическое облегчение может быть достигнуто [3, 11, 12, 14]. Используются препараты, повышающие активность дыхательной цепи (переносчики электронов), разнообразные кофакторы энзимных реакций энергетического обмена, антиокси-

данты, средства, снижающие уровень лактатацидоза, и др. Терапия стволовыми клетками в настоящее время изучается как потенциальное лекарство для некоторых пациентов с этим заболеванием, однако успех их применения зависит от того, насколько рано будет установлен диагноз.

Очевидно, что расширение терапевтического арсенала при МБ диктует настоятельную необходимость того, чтобы практические врачи различных специальностей были хорошо знакомы с алгоритмом диагностики этих заболеваний.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на анализ и публикацию медицинских данных и фотографий.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Вклад авторов: Е.В. Колмакова, С.Н. Бардаков – ведение пациентки за все время наблюдения; П.Г. Цыганкова, С.А. Курбатов – проведение генетического обследования и оценка его результатов; И.Е. Коткас, Е.А. Манушина, Ю.А. Криволапов – сбор и оценка данных лабораторного и инструментального обследования; Р.В. Деев, А.М. Емелин – сбор и оценка данных аутопсии; Е.В. Колмакова – написание текста; И.В. Маев, Н.В. Бакулина, С.А. Курбатов – редактирование.

Authors' contribution. E.V. Kolmakova, S.N. Bardakov – management of the patient during the entire period of observation; P.G. Tsygankova, S.A. Kurbatov – carrying out a genetic examination and evaluating its results; I.E. Kotkas, E.A. Manushina, Y.A. Krivolapov – collection and evaluation of laboratory and tool survey data; R.V. Deev, A.M. Emelin – autopsy data collection and evaluation; E.V. Kolmakova – writing; I.V. Maev, N.V. Bakulina, S.A. Kurbatov – editing articles.

Список сокращений

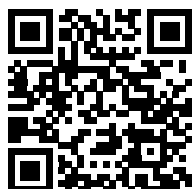
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИМТ – индекс массы тела
КТ – компьютерная томография
МБ – митохондриальные болезни
МНГИЭ – митохондриальная нейрогастроинтестинальная энцефалопатия

МРТ – магнитно-резонансная томография
ЩЖ – щитовидная железа
FOUR (Full Outline of UnResponsiveness) – оценка уровня комы

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Беляева А.М. Митохондриальная нейрогастроинтестинальная энцефалопатия. Много вопросов, мало ответов. *Тенденция развития науки и образования*. 2020;63-1:28-32 [Belyaeva A.M. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. Many questions, few answers. *Development Trend of Science and Education*. 2020;63-1:28-32 (in Russian)]. DOI:10.18411/lj-07-2020-06
2. Курбатов С.А., Федотов В.П., Цыганкова П.Г., и др. Дифференциальная диагностика митохондриальной нейрогастроинтестинальной энцефалопатии. Первое клиническое описание в России. *Нервно-мышечные болезни*. 2015;5(2):44-54 [Kurbatov SA, Fedotov VP, Tsygankova PG, et al. Differential diagnosis of mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. The first clinical description in Russia. *Neuromuscular Diseases*. 2015;5(2):44-54 (in Russian)]. DOI:10.17650/2222-8721-2015-5-2-44-54
3. Li S, Marti R, Hirano M. Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalomyopathy Disease (MNGIE). In: *Diagnosis and Management of Mitochondrial Disorders*. 2019; p. 205-22. DOI:10.1007/978-3-030-05517-2_13
4. Hirano M, Silvestri G, Blake DM, et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE): clinical, biochemical, and genetic features of an autosomal recessive mitochondrial disorder. *Neurology*. 1994;44(4):721-7. DOI:10.1212/wnl.44.4.721
5. Lara MC, Valentino ML, Torres-Torronteras J, et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE): biochemical features and therapeutic approaches. *Biosci Rep*. 2007;27(1-3):151-63. DOI:10.1007/s10540-007-9043-2
6. Nishino I, Spinazzola A, Papadimitriou A, et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy: an autosomal recessive disorder due to thymidine phosphorylase mutations. *Ann Neurol*. 2000;47(6):792-800. PMID: 10852545.
7. Kurihara T. Mitochondrial Neurogastrointestinal encephalomyopathy and its Pathophysiology. *Intern Med*. 2006;45(7):415-6. DOI:10.2169/internalmedicine.45.0148
8. Hirano I, Stevoff C, Hirano M. Gastrointestinal manifestations of mitochondrial neurogastrointestinal encephalopathy.

- myopathy (MNGIE). *Gastroenterology*. 2001;120(5):224. DOI:10.1016/s0016-5085(01)81114-8
9. Hirano M, Carelli V, De Giorgio R, et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE): Position paper on diagnosis, prognosis, and treatment by the MNGIE International Network. *J Inherit Metab Dis*. 2021;44(2):376-87. DOI:10.1002/jimd.12300
10. Bax BE. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy: approaches to diagnosis and treatment. *J Transl Genet Genom*. 2020;4:1-16. DOI:10.20517/jtgg.2020.08
11. Казаков В.М., Скоромец А.А., Руденко Д.И., и др. Митохондриальные болезни: миопатии, энцефаломииопатии и энцефаломиелополиневропатии. *Неврологический журнал*. 2018;23(6):272-81 [Kazakov VM, Skoromets AA, Rudenko DI, et al. Mitochondrial diseases: myopathies, encephalomyopathies and encephalomyelopolineuropathies. *Neurological Journal*. 2018;23(6):272-81 (in Russian)]. DOI:10.18821/1/560-9545-2018-23-6-272-281
12. Millar WS, Lignelli A, Hirano M. MRI of five patients with mitochondrial neurogastroencephalomyopathy. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;182(6):1537-41. DOI:10.2214/ajr.182.6.1821537
13. Chaudhry N, Patidar Y, Puri V. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes unveiled by valproate. *J Pediatr Neurosci*. 2013;8:135-7. DOI:10/4103/1817-1745.117847
14. Иллариошкин С.Н. Алгоритм диагностики митохондриальных энцефаломииопатий. *Атмосфера. Нервные болезни*. 2007;(3):23-7 [Illarioshkin S.N. Algoritm diagnostiki mitokhondrial'nykh entsefalomiiopatii. *Atmosfera. Nervnye bolezni*. 2007;(3):23-7 (in Russian)].
- Статья поступила в редакцию / The article received: 15.02.2022



OMNIDOCTOR.RU