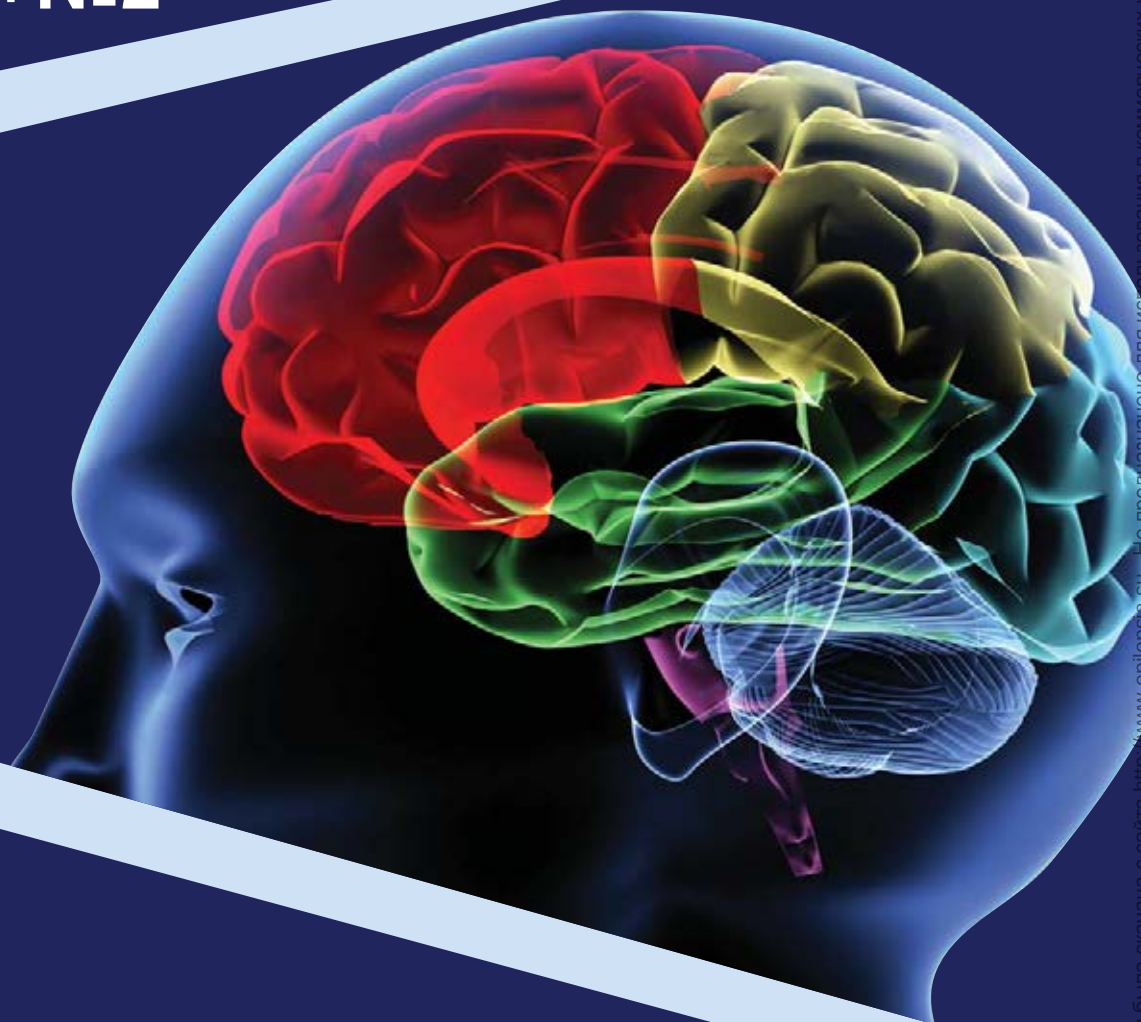


Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАМН
и Министерство здравоохранения Российской Федерации
Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2012 Том 4 №2



Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов
и изданий ВАК

ЭПИЛЕПСИЯ У ДЕТЕЙ С МИТОХОНДРИАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ: ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Заваденко Н.Н., Холин А.А.

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России (Москва)

Резюме: митохондриальные болезни (МБ) — большая гетерогенная группа заболеваний, возникающих в результате дисфункции дыхательной цепи митохондрий. В статье рассматриваются особенности клинического течения МБ, сопровождающихся эпилепсией. Приводятся клинические наблюдения синдромов MELAS и Альперса-Гуттенлохера. Обсуждаются генетические механизмы МБ, особенности диагностики и проведения противоэпилептической терапии.

Ключевые слова: митохондриальные болезни, эпилепсия, синдром MELAS, синдром Альперса-Гуттенлохера, антиэпилептические препараты.

Митохондриальные болезни (МБ) — большая гетерогенная группа заболеваний, возникающих в результате дисфункции дыхательной цепи митохондрий. Они могут вызываться мутациями в ядерной или митохондриальной ДНК (мтДНК). Клинический спектр МБ широк: возраст дебюта variabelен, характерны полисистемность и полиорганность поражений, своеобразие сочетаний симптомов вовлечения различных органов. Часто наблюдается развитие драматических острых эпизодов в дебюте заболевания и внезапных ухудшений в его развернутой стадии. В большинстве случаев характерно прогрессирующее течение с нарастанием симптомов с возрастом.

Митохондрии выполняют в клетке множество функций, наиболее важная — извлечение энергии из питательных веществ и выработка энергии путем окислительного фосфорилирования (ОФ) [1,3,4,15]. Philip Siekevitz в 1957 г. [15] впервые определили митохондрии как «энергетические станции клетки». В отличие от других органелл митохондрии имеют собственную ДНК (мтДНК), которая кодирует некоторые субъединицы комплексов ОФ. Несмотря на автономность мтДНК, для ее функционирования также необходимы белки, кодируемые ядерной ДНК (ядДНК). Мутации мтДНК могут приводить к нарушению выра-

ботки энергии и гибели клеток, что проявляется различными патологическими состояниями.

МтДНК человека представляет собой двухцепочечную кольцевую молекулу, в которой расположены 37 генов, участвующих в процессе выработки энергии в дыхательной цепи митохондрий. В их число входят 13 структурных генов, кодирующих субъединицы четырех из пяти комплексов ОФ. Система ОФ включает пять комплексов: комплекс I состоит из 46 субъединиц (семь кодируются мтДНК и 39 — ядДНК); комплекс II состоит из четырех субъединиц (все — ядДНК); комплекс III — из 11 субъединиц (одна — мтДНК и 10 — ядДНК); комплекс IV состоит из 13 субъединиц (три — мтДНК и 10 — ядДНК); комплекс V состоит из 16 субъединиц (две — мтДНК и 14 — ядДНК) [1,3,4]. Таким образом, функция митохондрий и процессы ОФ обеспечиваются совместным действием митохондриальных и ядерных генов.

Митохондриальная генетика отличается от менделевской следующими особенностями:

- **Материнское наследование** — вместе с яйцеклеткой потомки получают всю цитоплазму с находящимися в ней органеллами. Поэтому митохондриальные гены передаются по материнской линии.
- **Гетероплазмия** — одновременное существование в клетке нормального (дикого) и мутантного типов мтДНК.
- **Митотическая сегрегация** — оба типа мтДНК в процессе деления клетки распределяются между дочерними клетками случайным образом (неравномерно).

Пороговый эффект — пропорция мтДНК должна превысить критический пороговый уровень, в результате чего проявятся изменения в клетках и биохимические нарушения. Процентный уровень мтДНК варьирует у индивидуумов внутри семей, а также в различных органах и тканях.

С данными особенностями связана вариабельность клинической картины МБ. Что касается характера и тяжести клинических проявлений МБ, то они определяются тяжестью мутаций мтДНК, процентным содержанием мутантной мтДНК в конкретных органах и тка-

Органы и системы	Клинические проявления
Нервная система	Эпилепсия, задержка развития, деменция, глухота, атаксия, миоклонус, мигрень, инсультподобные эпизоды, полинейропатия
Скелетные мышцы	Гипотония, слабость, непереносимость нагрузок, крампи
Сердце	Кардиомиопатия, блокады, аритмия
Глаза	Оптическая нейропатия, пигментный ретинит, птоз, наружная офтальмоплегия
Печень	Печеночная недостаточность
Желудочно-кишечный тракт	Рвота, хроническая диарея
Почки	Синдром фанкони (поражение проксимальных извитых канальцев нефронов, аминоацидурия, глюкозурия, гиперфосфатурия)
Эндокринная система	Сахарный диабет, гипопаратиреоз

Таблица 1. Полисистемность клинических проявлений МБ.

нях, а также энергетической потребностью и функциональным резервом органов и тканей, содержащих мутантную мтДНК. В таблице 1 представлены симптомы МБ, связанные с поражением органов, которые являются наиболее энергозависимыми.

Клинические признаки. Некоторые МБ вовлекают только один орган или систему. Среди них: LHON — наследственная зрительная нейропатия (атрофия)

Лебера; CPEO — хроническая прогрессирующая наружная офтальмоплегия; SNHL/DEAF — нейросенсорная глухота и аминогликозид-индуцированная глухота, миопатические формы.

Однако при большинстве МБ вовлекаются множество органов и систем. Среди них: KSS — синдром Кернса-Сейра: птоз, офтальмоплегия, пигментный ретинит, атаксия, нарушения сердечной проводимо-

Митохондриальные болезни	Генетика	Особенности клинических проявлений
MERRF — миоклоническая эпилепсия с «разорванными красными» волокнами	Точечные мутации в гене мтДНК, кодирующего лизиную тРНК митохондрий (tRNA-Lys)	Наследование по материнской линии, у родственников по материнской линии может быть неполная картина синдрома; Начало на 2-м десятилетии жизни; Первичные симптомы: миоклонические и другие эпилептические приступы, мозжечковая атаксия, миопатия; Другие симптомы: деменция, атрофия зрительного нерва, нейросенсорная тугоухость, периферическая нейропатия; Течение прогрессирующее, большинство больных умирает на 3-4-м десятилетии
MELAS — митохондриальная энцефалопатия, лактацидоз, инсультподобные эпизоды	Точечные мутации в гене мтДНК, кодирующего лейциновую тРНК митохондрий (tRNA-Leu)	Наследование по материнской линии; Возраст дебюта — 5-20 лет, чаще в детстве после нормального периода раннего развития; Первичные симптомы: инсультподобные эпизоды, мигренозные приступы, рвота, эпилептические приступы (фокальные, генерализованные, миоклонические), лактацидоз, «разорванные красные» мышечные волокна; Другие симптомы: мозжечковая атаксия, нейросенсорная глухота, пигментный ретинит, кардиомиопатия, низкорослость, сахарный диабет
Синдром Ли (Leigh syndrome) — подострая некротизирующая энцефаломиелопатия	Генетически гетерогенная МБ: митохондриальная или ядерная мутация субъединиц комплекса дыхательной цепи	Дебют преимущественно в раннем детстве; Характерны прогрессирующие неврологические расстройства с утратой ранее приобретенных психомоторных навыков, мышечной гипотонией, мозжечковыми и экстрапирамидными расстройствами, судорогами, лактацидозом и характерными изменениями при МРТ головного мозга
Синдром Альперса-Гуттенлохера	Мутация ядерного гена POLG1, кодирующего митохондриальную ДНК-полимеразу γ (15q25) — фермент обладает полимеразной и экзонуклеазной активностью, участвует в процессах репликации и репарации мтДНК	Наследование аутосомно-рецессивное; Дебют чаще в возрасте 1-3 года с эпилептическими приступами. Реже манифестирует в возрасте до 25 лет. Приступы (генерализованные тонико-клонические, фокальные, миоклонические) резистентны к АЭП, часто развивается эпилептический статус. Другие симптомы: задержка психомоторного развития, мышечная гипотония, корковая слепота, атаксия, у более старших пациентов — сенсорная полинейропатия. МРТ — прогрессирующая атрофия с очагами пониженной плотности в затылочных долях. Почти у всех пациентов развивается тяжелая печеночная недостаточность. Биопсия печени — жировая инфильтрация, пролиферация желчных протоков, фиброз, цирроз. Летальный исход наступает в течение нескольких месяцев

Таблица 2. Митохондриальные болезни, сопровождающиеся развитием эпилепсии.

сти; MELAS — митохондриальная энцефаломиопатия с лактацидозом и инсультоподобными эпизодами; MERRF — миоклоническая эпилепсия с «разорванными красными» мышечными волокнами; NARP — нейрогенная слабость с атаксией и пигментным ретинитом; LS — синдром Ли: подострая некротизирующая энцефаломиопатия; NARP/MILS — нейропатия, атаксия, пигментный ретинит и наследуемый по материнской линии синдром Ли; синдром Альперса-Гуттенлохера — прогрессирующая нейрональная дегенерация (полиодистрофия) детского возраста с поражением печени. Между тем, из-за значительной клинической вариабельности многие случаи МБ не удается отнести ни к одной из перечисленных форм.

Эпилепсия развивается у 40-60% детей с МБ. Традиционно описывались миоклонические приступы, отмечавшиеся изолированно или в сочетаниях с парциальными, тоническими, клоническими, тоникоклоническими [7]. Canafoglia et al. [6] наблюдали преимущественно парциальные моторные приступы с фокальной или мультифокальной эпилептиформной активностью на ЭЭГ. В качестве ведущей причины эпилептических приступов рассматривается снижение продукции АТФ, которое приводит к нестабильности мембранного потенциала нервных клеток. Факторами развития эпилепсии выступают снижение энергетического потенциала нервных клеток, клеточная гибель и последующее формирование нейрональных сетей с аномальным спраутингом и не склонных к ограничению возбуждения, но в то же время находящихся в энергетическом дефиците. При этом МБ отличаются тенденцией к статусному течению эпилептических приступов. Наиболее яркими примерами являются МБ, обусловленные мутацией мтДНК (MELAS) и ядерного гена POLG1 (синдром Альперса-Гуттенлохера), дающими схожую клинкопатологическую эволюцию и посмертные патологоанатомические изменения в головном мозге [5]. В таблице 2 приводится описание МБ, для которых наиболее характерно развитие эпилепсии.

Подтверждение диагноза МБ. Диагноз МБ требует дифференцирования с другими прогрессирующими мультисистемными заболеваниями. Диагноз может быть установлен достаточно быстро в случаях типичного фенотипа или идентифицируемой мутации. Если МБ характеризуется материнским наследованием, необходимо исследовать мтДНК. Если клиническая картина характерна для МБ с менделеевским наследованием (включая делеции, синдром Альперса-Гуттенлохера), необходимо молекулярно-генетическое исследование мутаций яДНК. Когда клиническая картина неспецифична, необходимо определение в плазме или спинно-мозговой жидкости концентрации молочной кислоты, кетоновых тел, ацилкарнитина в плазме, органических кислот в моче. В случае отклонений этих показателей проводится биопсия мышц и оценка активности ферментов дыхательной

цепи. При этом нормальные уровни молочной кислоты не исключают диагноза МБ.

Клиническое наблюдение 1

Девочка 8 лет 5 мес., заболела около 4 мес. назад: появились утомляемость и ухудшение переносимости физических нагрузок. Состояние ухудшилось остро в дневное время: возникли зрительные нарушения (выпадение левых половин полей зрения, отмечались повторная рвота, эпилептические приступы с отведением головы и глаз влево, судорогами в левых конечностях (фокальные без потери сознания и со вторичной генерализацией). Госпитализирована в отделение реанимации, где наблюдалось коматозное состояние, эпилептический статус. Уровень молочной кислоты в плазме крови при поступлении 6,7 ммоль/л (норма до 1,8), через 2 дня — 1 ммоль/л.

Из анамнеза. Родилась от 2-й физиологически протекавшей беременности, 2-х срочных родов. Вес при рождении 3400, рост 53 см, оценка по Апгар 8/9 б. Раннее развитие без особенностей. С 3-летнего возраста — головные боли, периодически сопровождавшиеся рвотой. Однако развивалась нормально, успешно училась в школе. Старшая сестра умерла в возрасте 8 лет от «прогрессирующего нейродегенеративного заболевания» (точный диагноз не был установлен).

В неврологическом статусе при поступлении: кома I ст., продолжают генерализованные судорожные подергивания мышц. Менингеальных симптомов нет. Девиация взора влево. Глубокий левосторонний гемипарез.

МРТ: множественные очаговые изменения в веществе головного мозга (вероятно давние), преимущественно в левой лобной доле и таламусе справа. Изменения в правой теменно-затылочной области, преимущественно в коре, возможно вследствие метаболической энцефалопатии.

ЭЭГ-мониторинг: физиологические ритмы в состоянии бодрствования и сна не регистрируются. Биоэлектрическая активность головного мозга представлена диффузным замедлением. Отмечается выраженная межполушарная асимметрия в виде доминирования продолженного высокоамплитудного дельта-замедления с включением регионарной эпилептиформной активности в правом полушарии с акцентом в правой затылочно-височно-теменной области. Периодически комплексы острая-медленная волна в правой центрально-теменной области опережают по времени фокус в правой затылочной доле, что может быть связано с миграцией фокуса эпилептической активности. В ходе исследования как в состоянии бодрствования, так и сна зарегистрированы фокальные гемиклонические приступы, преимущественно захватывающие левую руку.

В отделении состояние постепенно улучшилось, пришла в сознание, частично регрессировал левосторонний гемипарез. Периодически отмечались

приступы судорог в левых конечностях, назначено лечение Кеппрой. Через несколько месяцев, несмотря на постоянно проводимую противоэпилептическую и метаболическую терапию, состояние ухудшилось до крайне тяжелого: статусное течение эпилепсии, нарастание неврологических нарушений, печеночная недостаточность, развитие комы.

В ходе генетического исследования подтверждена мутация ядерной ДНК в гене POLG1. Диагноз: Синдром Альперса-Гуттенлохера.

Клиническое наблюдение 2

Мальчик 2 лет 7 мес. поступил в неврологическое отделение с жалобами на фокальные эпилептические клонические и миоклонические приступы с вторичной генерализацией, склонные к статусному течению, слабость в правых конечностях, нарушения походки и координации движений, задержку психоречевого развития.

Из анамнеза: ребенок от молодых здоровых родителей, наследственность не отягощена. Беременность первая, протекала на фоне постоянного токсикоза. Роды срочные, слабость родовой деятельности, двукратное обвитие пуповины, асфиксия в родах. Вес при рождении 3500, рост 50 см, оценка по Апгар 7/8 б. Раннее развитие соответствовало возрасту. Со слов матери, болен с 3 мес., когда ею замечена слабость и нарушение сгибательных движений в ногах. Самостоятельно не ходил до 1 года 2 мес., когда после курсов нейротрофической и стимулирующей терапии самостоятельно пошел, но с явлениями атаксии. В возрасте 2 года 5 мес. после ночного сна возник эпизод слабости в правой ноге, через несколько часов присоединился фокальный приступ (миоклоно-клонические подергивания правой руки) с распространением на правую половину тела (джексоновский марш) с последующей утратой сознания и развитием вторично-генерализованного тонико-клонического приступа, приступы купированы в условиях реанимационного отделения. Однако сохранялись множественные миоклонические приступы вплоть до миоклонического эпилептического статуса. Приступы продолжались в течение 2 недель и были купированы при назначении преднизолона в дозе 5 мг/кг и фенобарбитала с антелепсином.

В неврологическом статусе при поступлении: сознание ясное, но малоэмоционален, гипомимичен. Черепные нервы: ограничение зрения вверх, легкое недведение глазных яблок кнаружи, непостоянный полуптоз. В двигательной сфере – тонус изменен по пластическому типу, объем активных движений в конечностях достаточный, сухожильные рефлексы D>S, рефлекс Бабинского справа. При ходьбе атаксия, грубый интенционный тремор с обеих сторон. Высшие корковые функции – фразовой речи нет, словарный запас ограничен, инструкции выполняет.

В отделении на третий день после отмены дневной дозы антелепсина возник фокальный приступ в виде

миоклонических подергиваний левой руки с последующим вовлечением мышц лица, правой руки и левой ноги. Затем наблюдались практически постоянные миоклонии кисти левой руки и развитие левосторонней гемиплегии. Ребенок вялый, на осмотр не реагировал. При введении депакина в дозе 100 мг 3 раза в день и возвращении к прежней дозе антелепсина (0,75 мг/сут.) на фоне гормональной и дегидратационной терапии состояние стабилизировалось, отмечено урежение приступов и уменьшение явлений гемипареза, стал ходить с поддержкой. На фоне метаболической терапии (коэнзим Q10, цитохром, рибофлавин, тиамин, витамин E) состояние улучшилось, стал более активным, приступов нет.

При обследовании: уровень молочной кислоты в плазме крови 4,5 ммоль/л.

От проведения МРТ мать отказалась из-за боязни проведения наркоза.

На ЭЭГ отмечается редукция эпилептиформных разрядов. Альфа-ритм отсутствует и доминирует 4-5 Гц тета-активность, склонная к гиперсинхронизации. Отмечается левополушарный центрально-теменной акцент медленных форм.

В ходе генетического исследования выявлена точковая замена A3243G в гене митохондриальной тРНК. Диагноз: синдром MELAS.

Таким образом, митохондриальные энцефалопатии, такие как MELAS и синдром Альперса-Гуттенлохера, формируют картину симптоматических фокальных эпилепсий с наличием миоклоно-клонических приступов, с вторичной генерализацией и склонных к статусному течению. Наличие отягощенного перинатального анамнеза не должно уводить врача от обследования на наследственную патологию. Прогрессирующий характер МБ с предшествующим периодом нормального развития ребенка, присоединением эпилептических приступов, особенно со статусным течением, являются стержневыми признаками наличия у пациента нейрометаболического заболевания. МБ являются не столь редкими, как было принято считать раньше. Комплексная метаболическая терапия способствует улучшению клинической картины у пациентов, профилактике метаболических кризов и продлению жизни у детей с данной патологией [Михайлова С.В. и др., 2011]. Тем не менее, на данном этапе развития медицины синдромы MELAS и Альперса-Гуттенлохера остаются неизлечимыми. Однако новые научные исследования и открытия по данной проблеме дадут этим детям шанс на более радикальную коррекцию метаболических нарушений, существенное продление жизни с акцентом на качественные показатели и социальную адаптацию.

Обсуждение

Современные достижения в диагностике МБ показывают, что патология митохондрий может лежать в основе многих случаев прогрессирующих эпилепсий

детского возраста с неясной этиологией. При этом существенная часть случаев МБ сопровождается энцефалопатией вне рамок четко очерченных синдромальных форм [7,9]. Изучению дефектов митохондриальной дыхательной цепи (МДЦ) как причины различных эпилептических синдромов у детей посвящены несколько серий клинических исследований [8,11].

Lee et al. [11] обследовали 48 детей (23 мальчика, 25 девочек) с эпилепсией и дефектами МДЦ, средний возраст при постановке диагноза $4,8 \pm 2,9$ г. (от 12 мес. до 11,8 лет). Диагноз подтвержден по показателям активности митохондриальных ферментов в биоптатах мышц (46 пациентов) и культурах кожных фибробластов (2 пациента).

35 случаев (72,9%) были связаны с недостаточностью комплекса I МДЦ, 1 случай — комплекса II МДЦ (2,1%), 11 случаев (22,9%) — комплекса IV МДЦ и один (2,1%) — сочетанного дефицита комплексов I и IV МДЦ. Клинический диагноз соответствовал синдрому Ли в 10 случаях (20,8%), синдрому MELAS — в 1 случае (2,1%), синдрому Альперса — в 1 случае (2,1%). У остальных пациентов (75,0%) имела место недифференцированная митохондриальная цитопатия с клиническими проявлениями энцефалопатии.

Наблюдавшиеся эпилептические синдромы были классифицированы следующим образом: синдром Отахара — 2 случая (4,2%), синдром Веста — 10 случаев (20,8%), синдром Леннокса-Гасто — 12 случаев (25,0%), синдром Ландау-Клеффнера — 2 случая (4,2%), генерализованная эпилепсия — 14 случаев (29,2%), парциальная эпилепсия — 8 случаев (16,7%). Средний возраст возникновения приступов составил $2,7 \pm 2,2$ (от 1 мес. до 5,5 лет).

Данные МРТ характеризовались широким спектром отклонений как в отношении вовлеченных структур, так и распространенности и выраженности изменений. Изменения отмечались в коре, белом веществе, базальных ганглиях, зрительных буграх, ядрах ствола, мозжечке, носили избирательный или сочетанный характер. Наиболее распространенной была кортикальная атрофия. Изменения при МРТ не были специфичными для клинических вариантов МБ и форм эпилепсии.

По данным Lee et al. [11], дефекты МДЦ трудны для лабораторной диагностики даже при применении надежного современного оборудования. Все существующие диагностические методы имеют определенные ограничения, включая биохимические, генетические исследования, нейровизуализацию и морфологические исследования.

В другой серии наблюдений El Sabbagh et al. [8] обследовали 56 детей (23 девочки и 33 мальчика) с эпилепсией и дефектами МДЦ: 24 — с недостаточностью в одном, 20 — с сочетанной недостаточностью комплексов МДЦ; 11 — с мутациями мтДНК, 10 — с «истощением» мтДНК, 11 — с мутациями ядерной ДНК.

Проявления эпилепсии были проанализированы ретроспективно. В исследованную группу были включены только пациенты с фармакорезистентными эпилепсиями, влиявшими на качество жизни, двигательные и когнитивные функции. Эпилептические приступы стали первым проявлением болезни у 10 пациентов (17,5%). В остальных случаях (47 детей, 82,5%) первым приступам предшествовали мульти-системная недостаточность с лактацидозом, нарушения глотания, задержка психомоторного развития, и/или другие неврологические симптомы (атаксия, пирамидные или экстрапирамидные нарушения, офтальмоплегия, птоз, ретинопатия, снижение слуха, нейропатия). Возраст возникновения приступов варьировал от 1 дня до 20 лет (медиана — 13 мес.), пик приходился на 1-й год жизни. Повышение температуры тела явилось провоцирующим фактором первых приступов у 11 пациентов (19%), их средний возраст на этот момент составил 40 мес. (медиана — 21 мес.).

«Взрывной» характер начала эпилепсии наблюдался у 32 пациентов (57%): в форме продолжительного эпилептического статуса у 21 или эпилептической энцефалопатии — у 11 детей. Основные типы приступов были представлены миоклоническими (массивными, локальными или перемежающимися) ($n = 29$), инфантильными спазмами ($n = 10$), фокальными ($n = 13$), тоническими ($n = 5$) и тонико-клоническими ($n = 5$). Самыми частыми были миоклонические приступы и эпилептический статус ($n = 29$, включая 6 случаев статуса миоклонических приступов). У 60% пациентов наблюдались приступы нескольких типов.

На основании характеристик эпилепсии (возраст начала, типы приступов, ЭЭГ, течение) El Sabbagh et al. [8] выделены 6 групп пациентов:

1. Эпилептический статус на фоне полиорганной недостаточности (2 пациента);
2. Ранняя миоклоническая энцефалопатия с супрессивно-взрывным паттерном ЭЭГ (3 пациента);
3. Синдром Веста, включая кластеры спазмов с гипсаритмией и регрессом психомоторного развития (8 пациентов);
4. Рефрактерный эпилептический статус продолжительностью в несколько дней-недель, приводящий к летальному исходу или тяжелым неврологическим расстройствам вплоть до рецидива через несколько месяцев (21 пациент);
5. *Epilepsia partialis continua* с одно- или двусторонним распространением судорог (4 пациента);
6. Эпилепсия с преимущественно миоклоническими приступами (18 пациентов), с возможным переходом в статус миоклонических приступов.

Монотерапия была эффективной лишь у 5% пациентов. Эпилепсия плохо поддавалась контролю, несмотря на назначение максимум четырех АЭП последовательно или одновременно. Большинство пациентов получали кетогенную диету, однако ретроспективная оценка ее эффективности была затруднена. Вальпроат натрия получали 25 больных. У одного пациента с мутацией POLG1 через 1 неделю лечения развилась острая печеночная недостаточность, ему произведена трансплантация печени, но несмотря на это он погиб.

Летальный исход наступил у 23 пациентов (45%) — в среднем через 21 мес. после начала эпилептических приступов (с медианой 9 мес.). В 20 случаях (95%) причиной смерти стала неврологическая декомпенсация [8].

Таким образом, дефекты МДЦ могут обуславливать довольно широкий клинический спектр эпилепсий: от вполне курабельных случаев синдрома Веста до эпилептического статуса с летальным исходом. Прослеживается определенная взаимосвязь между тяжестью течения и результатами биохимических и молекулярных исследований. Наиболее тяжелым течением характеризуются сочетанная недостаточность нескольких комплексов МДЦ и синдромы «истощения» мтДНК.

Особенности назначения АЭП при эпилепсии у пациентов с МБ. Вальпроаты должны применяться с осторожностью, в ряде случаев их назначение следует ограничить. Они противопоказаны при синдромах «истощения» мтДНК, Альперса-Гуттенлохера из-за риска развития острой гепатотоксичности. С другой стороны, после отмены вальпроатов возникает опасность учащения и утяжеления приступов. В таких случаях их применение может быть продолжено при одновременном назначении препаратов L-карнитина [12]. L-карнитин является жизненно важным для функции клетки аминокислотным витаминоподобным соединением, являющимся коферментом обмена жирных кислот. Обеспечивает транспорт жирных кислот в митохондрии, способствует балансу между

ацилкарнитином и ацил-коэнзимом А и управлению ферментативными действиями семьи карнитин-зависимых ацилтрансфераз [16]. Встречающийся в природе L-изомер является биологически эффективным веществом, а D-изомер — неактивен, и данный факт определяет качество препаратов L-карнитина по наличию именно активного вещества. L-карнитин обладает дезинтоксикационными, анаболическими, антиоксидантными, нейропротективными свойствами.

Из антиэпилептических препаратов протективное влияние на митохондрии может оказывать ламотриджин [10]. Левитирацетам эффективен в терапии миоклонических приступов и может давать переходящий положительный эффект при синдроме MERRF [13]. Важным фактором при выборе АЭП является его переносимость, отсутствие среди побочных эффектов сонливости, негативного влияния на психическую сферу, функции мозжечка. Благоприятным профилем эффективности / переносимости при эпилепсии у пациентов с МБ обладает окскарбазепин [14].

Положительное действие кетогенной диеты может быть связано как с противозепилептическим действием, так и переходом на альтернативный источник энергии. Однако этот метод не дает стойкого и значительного улучшения в состоянии пациентов с МБ [11].

Длительное назначение фенитоина не рекомендуется из-за высокой частоты побочных эффектов, но может оказаться неизбежным в связи с фармакорезистентным течением эпилепсии. Фенитоин также применяется при лечении эпилептического статуса [14]. Бензодиазепины должны применяться с большой осторожностью у пациентов с дефектами МДЦ и слабостью дыхательной мускулатуры (особенно при лечении эпилептического статуса и проведении анестезии) [14]. Инфекции и дегидратация могут провоцировать эпилептические приступы у пациентов с МБ. Этих ситуаций следует избегать и при необходимости безотлагательно проводить соответствующую терапию. Помимо АЭП показано применение комплексной метаболической терапии.

Литература:

- Мазунин И.О., Володько Н.В., Стариковская Е.Б., Суверник Р.И. Митохондриальный геном и митохондриальные заболевания человека. Молекулярная биология. 2010; 44 (5): 755-772.
- Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Петрухин А.С. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков: диагностика и подходы к лечению. М.: Литтерра, 2011, 341 с.
- Мутонин Г.Р. Клиническая генетика. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010, 832 с.
- Сухоруков В.С. Очерки митохондриальной патологии. М.: Медпрактика-М, 2011, 287 с.
- Bindoff LA. Mitochondrial function and pathology in status epilepticus. Epilepsia 2011; 52 (suppl. 8): 6-7.
- Canafoglia L, Franceschetti S, Antozzi C, Carrara F, Farina L, Granata T, Lamantea E, Savoiardo M, Uziel G, Villani F, Zeviani M, Avanzini G. Epileptic phenotypes associated with mitochondrial disorders. Neurology 2001; 56: 1340-1346.
- Darin N, Oldfors A, Moslemi AR, Holme E, Tulinius M. The incidence of mitochondrial encephalomyopathies in childhood: clinical features and morphological, biochemical, and DNA abnormalities. Ann. Neurol. 2001; 49: 377-383.
- El Sabbagh S, Lebre A-S, Bahi-Buisson N, Delonlay P, Soufflet C, Boddaert N, Rio M, Rotig A, Dulac O, Munnich A, Desguerre I. Epileptic phenotypes in children with

- respiratory chain disorders. *Epilepsia* 2010; 51: 1225-1235.
9. Finsterer J. Mitochondriopathies. *Eur. J. Neurol.* 2004; 11: 163-186.
 10. Lagrue E, Chalon S, Bodard S, Saliba E, Gressens P, Castelnau P. Lamotrigine is neuroprotective in the energy deficiency model of MPTP intoxicated mice. *Pediatr. Res.* 2007; 62: 14-19.
 11. Lee Y., Kang H., Lee J., Kim S., Kim E., Lee S., Slama A., Kim H. Mitochondrial respiratory chain defects: underlying etiology in various epileptic conditions. *Epilepsia.* 2008; 49: 685-690.
 12. Lheureux P.E., Hantson P. Carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity. *ClinToxicol (Phila).* 2009; 47: 101-11.
 13. Mancuso M., Galli P., Pizzanelli C., Filosto M., Siciliano G., Murri L. Antimyoclonic effect of levetiracetam in MERRF syndrome. *J. Neurol Sci.* 2006; 243: 97-99.
 14. Schaefer A.M., McFarland R., Hart Y., Turnbull D.M. Newcastle Mitochondrial Disease Guidelines. Newcastle Mitochondrial Centre, NHS Specialised Services for Rare Mitochondrial Disorders of Adults and Children. 2010; 17 p.
 15. Siekevitz P. Powerhouse of the cell. *Scientific American* 1957; 1: 131-140.
 16. Zammit V.A., Ramsay R.R., Bonomini M., Arduini A. Carnitine, mitochondrial function and therapy. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2009; 61: 1353-1362.

EPILEPSY IN CHILDREN WITH MYTOCHONDRIAL DISEASES: DIAGNOSTICS AND TREATMENT FEATURES

Zavadenko N.N., Kholin A.A.

GBOU VPO Russian National Investigational Medical University named after N.I. Pirogov, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation (Moscow)

Abstract: Mitochondrial diseases (MD) represent a large clinically heterogeneous group of disorders that arise as a result of dysfunction of the mitochondrial respiratory chain. The article discusses clinical features of the MD, accompanying by epilepsy. Two case reports are presented of MELAS syndrome and Alpers-Huttenlocher syndrome. The genetic background of MD is discussed as well as methods for establishing the diagnosis of MD and peculiarities of antiepileptic therapy.

Key words: *Mitochondrial diseases, epilepsy, MELAS syndrome, Alpers-Huttenlocher syndrome, antiepileptic drugs*