

## СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Р.Н. Захарова, Д.Г. Тихонов, М.В. Голубенко, Т.М. Сивцева,  
С.И. Семенов, А.А. Таппахов, Т.Я. Николаева,  
Т.М. Климова, В.Л. Осаковский, С.А. Федорова

## ГЕТЕРОПЛАЗМИЯ МУТАЦИИ m.3243A>G МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДНК В ЯКУТСКОЙ СЕМЬЕ С MELAS-СИНДРОМОМ: СВЯЗЬ С ФЕНОТИПИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ

DOI 10.25789/YMJ.2024.85.30

УДК 616.8-056.7

Впервые генетически верифицирован диагноз MELAS-синдрома в якутской семье с помощью секвенирования митохондриального генома. Подтверждена замена аденина на гуанин в позиции 3243 (m.3243A>G) в гене *tRNA<sup>Leu(UUR)</sup>* (MT-TL1). Уровень мутантного аллеля (гетероплазмия) у пациентки составил 38,5%, тогда как у матери всего лишь 9,8%, что объясняется явлением селекции быстро делящихся клеток крови с низким уровнем мутантных аллелей в течение жизни. Показано, что явление гетероплазмии мтДНК формирует значительную клиническую гетерогенность проявления болезни и демонстрирует сложность постановки диагноза субклинических форм MELAS.

**Ключевые слова:** митохондриальные заболевания, синдром MELAS, мутация m.3243A>G

For the first time, the diagnosis of MELAS syndrome in a Yakut family was genetically verified using mitochondrial genome sequencing. The substitution of adenine for guanine at position 3243 (m.3243A>G) in the *tRNA<sup>Leu(UUR)</sup>* gene (MT-TL1) was confirmed. The level of the mutant allele (heteroplasmy) in the patient was 38.5%, while in the mother only 9.8%, which is explained by the selection of rapidly dividing blood cells with a low level of mutant alleles during life. It has been shown that the phenomenon of mtDNA heteroplasmy forms a significant clinical heterogeneity in the manifestation of the disease and demonstrates the complexity of diagnosing subclinical forms of MELAS.

**Keywords:** mitochondrial diseases, MELAS syndrome, m.3243A>G mutation.

**Введение.** MELAS-синдром относится к орфанным заболеваниям, вызванным мутацией в митохондриальной ДНК [2, 3, 11]. Митохондриальный геном, наследуемый по материнской линии, контролирует в клетке процессы окислительного фосфорилирования и выработку АТФ, играя ключевую

роль в энергетическом балансе организма. Заболевания, вызванные мутациями в митохондриальном геноме, отличаются широкой клинической гетерогенностью и мультисистемным характером поражения органов и тканей [12]. Наиболее характерными признаками синдрома MELAS являются сочетание энцефалопатии с судорогами и лактатацидоз [2, 3].

Важную роль в фенотипических проявлениях митохондриальных заболеваний играет явление гетероплазмии - соотношение уровней нормального и мутантного вариантов митохондриальной ДНК (мтДНК). Было показано, что небольшое увеличение уровня гетероплазмии приводит к умеренным дефектам окислительного фосфорилирования, изменениям в экспрессии ядерных генов и фенотипе клетки [15, 16].

**Материал и методы исследования.** Исследовалась семья пациентки 27 лет с клиническими проявлениями синдрома MELAS. Генетический анализ мтДНК был проведен методом полного секвенирования на базе НИИ медицинской генетики Томского НИЦ СО РАН.

**Результаты исследования. Клиническое наблюдение манифестной формы MELAS-синдрома.** Больная N, 1995 г.р. (27 лет), врач по образова-

нию, не работающая, на учете у невролога ранее не состояла, без хронических заболеваний. Дебют заболевания произошел в 23-летнем возрасте (январь 2019 г.) в виде генерализованного тонико-клонического эпилептического статуса, во время поездки в Японию.

Пациентка была госпитализирована в отделение реанимации, проведены МРТ головного мозга, люмбальная пункция, общеклинические анализы. Признаки воспалительного процесса и структурных изменений в головном мозге не обнаружены. Эпилептический статус купирован фосфенитоном. Пациентка выписана на следующий день после купирования приступов, дообследование было решено пройти в Якутске в связи с отсутствием медицинской страховки.

По приезду в г. Якутск проведена консультация эпилептолога, на видео-ЭЭГ-мониторинге патологических изменений не выявлено.

В марте 2019 г. больную начали вновь беспокоить слабость, головные боли, стала забывать название предметов, слова, а также стали появляться эпизоды зрительных галлюцинаций (например, «по лицу пробежал огромный таракан»). 30 марта 2019 г. появились головная боль, субфебрильная температура, правосторонняя гемипарез, затем развилась серия че-

НИЦ Медицинского ин-та Северо-Восточного федеральн. ун-та им. М.К. Аммосова: **ЗАХАРОВА Раиса Николаевна** – к.м.н., в.н.с., prn.inst@mail.ru, ORCID 0000-0002-1395-8256, **ТИХОНОВ Дмитрий Гаврильевич** – д.м.н., гл.н.с., ORCID: 0000-0003-3385-9471, **СИВЦЕВА Татьяна Михайловна** – к.б.н., в.н.с., ORCID 0000-0002-1501-7433, **СЕМЕНОВ Сергей Иннокентьевич** – д.м.н., в.н.с., ORCID 0000-0001-8099-2270, **КЛИМОВА Татьяна Михайловна** – к.м.н., доцент, с.н.с. НИЦ, с.н.с. ЯНЦ КМП, ORCID: 0000-0003-2746-0608, **ОСАКОВСКИЙ Владимир Леонидович** – к.б.н., гл.н.с., ORCID 0000-0001-9529-2488; **ГОЛУБЕНКО Мария Владимировна** – к.б.н., с.н.с. НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ, ORCID 0000-0002-7692-9954; **ТАППАХОВ Алексей Алексеевич** – к.м.н., доцент Медицинского ин-та СВФУ, ORCID 0000-0002-4159-500X; **НИКОЛАЕВА Татьяна Яковлевна** – д.м.н., зав. кафедрой МИ СВФУ, ORCID 0000-0002-4201-8570; **ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна** – д.б.н., гл.н.с., НИЛ молекулярной биологии Ин-та естественных наук СВФУ, ORCID: 0000-0002-6952-3868.

тырех генерализованных тонико-клонических эпилептических приступов. Проведены КТ головного мозга, люмбальная пункция, обследование не выявило данных о нарушении мозгового кровообращения и воспалительном процессе. Общеклинические и биохимические анализы крови не выявили патологических отклонений от нормы. Пациентка находилась под медикаментозной седацией в течение 3 сут. После восстановления сознания отмечались выраженные когнитивные нарушения в виде сенсомоторной афазии, апраксии одевания, не узнавала родственников, была дезориентирована в месте и во времени. Сохранялась правосторонняя гомонимная гемианопсия, выявлялась гипорефлексия в руках, симптом Бабинского слева.

МРТ головного мозга выявила признаки церебральной гиперперфузии с поражением левой затылочной, теменной долей, подушки таламуса слева (рис. 1).

На ЭЭГ обнаружены значительные изменения с признаками поражения на уровне ствола мозга и интериктальные эпилептические паттерны с фокусом в лобной области.

На основании проведенного обследования был установлен диагноз аутоиммунного менингоэнцефалита с когнитивными нарушениями, элементами сенсомоторной афазии, зрительными нарушениями (гомонимная гемианопсия), симптоматическими простыми фокальными эпилептическими приступами, с эволюцией в билатерально-синхронные, тенденцией к серийному течению.

С целью уточнения диагноза больная обследована в ФГБНУ «Научный центр неврологии» в Москве, где дополнительно были исследованы кровь на: L-лактат – 9,40 ммоль/л, пируват – 0,11 ммоль/л, соотношение лактат/пируват – 84,0, в динамике L-лактат – 9,21 ммоль/л (в норме до 3,0 ммоль/л), пируват – 0,11 ммоль/л (в норме от 0,03 до 0,09 ммоль/л), соотношение лактат/пируват – 82,4.

На МР-спектроскопии головного мозга был обнаружен пик лактата в обоих полушариях большого мозга, преимущественно слева в зоне поражения (рис. 2).

На основании выявленных данных был выставлен диагноз Митохондриальная энцефалопатия.

Консультирована нейропсихологом, выявлены акустико-мнестическая афазия, акалькулия, зрительно-пространственные нарушения, изменения в динамических процессах.

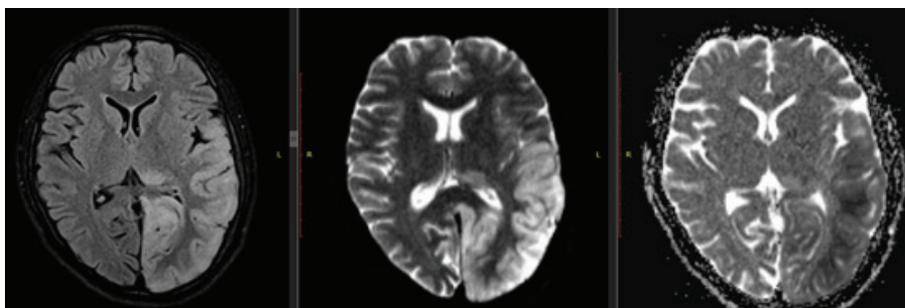


Рис. 1. МРТ головного мозга пациентки N. от 05.04.2019

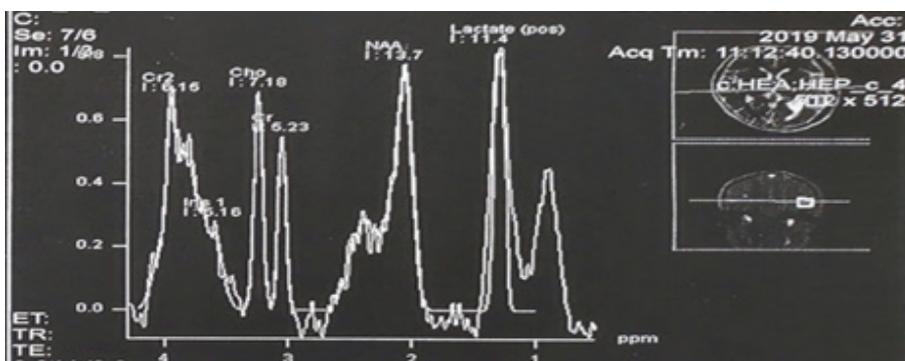


Рис. 2. МР-спектроскопия головного мозга пациентки N. Выраженное увеличение пика лактата в области зоны измененного МР-сигнала в левой височной доле и небольшое повышение пика лактата в неизменном белом веществе правого полушария большого мозга

В 2019-2022 гг. ежегодно поступала с развитием эпилептического статуса в реанимацию, что было связано с повышением уровня лактата до 8 ммоль/л (в норме 0,5-1,6 ммоль/л). Неоднократно проходила видео-ЭЭГ-мониторинг, по результатам которой выявлялась фокальная в лобно-височных отделах и/или генерализованная эпилептическая активность в виде пик-медленной волны (рис. 3).

рога левого бокового желудочка (рис. 4, а,б).

Пациентка осмотрена в мае 2023 г. В неврологическом статусе: Сознание ясное. Поведение упорядоченное. В контакт вступает хорошо. Обоняние в норме. Зрение снижено за счет миопии, корректирует очками (-11D). Зрачки D=S, фотореакция живая. Гемианопсии нет. Чувствительность на лице сохранена, триге-

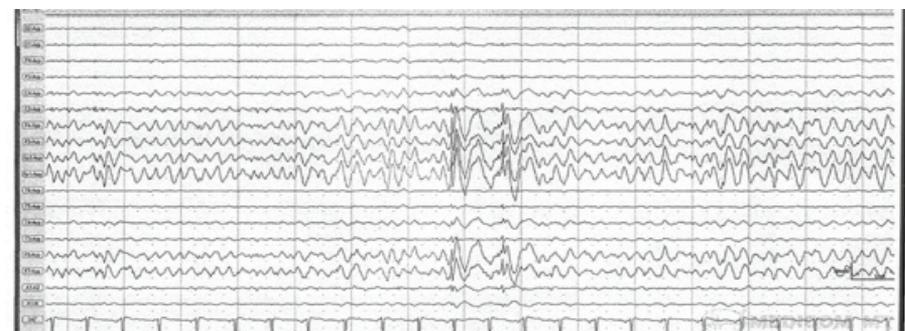


Рис. 3. ЭЭГ пациентки N. в состоянии покоя и при нагрузке – фокальная интериктальная активность в виде «острая-медленная» волн в лобно-височных отделах, без генерации (18.10.2023 г.)

Дальнейшие МРТ головного мозга от 2019 (рис. 4, а) и 2022 г. (рис. 4, б) выявили гиперинтенсивные FLAIR-сигналы от левой височной доли с нарастающим расширением заднего

минальные точки безболезненные. Корнеальные рефлексы живые. Лицо симметричное, функция мимических мышц сохранена. Вкусовая чувствительность на языке сохранена. Реф-

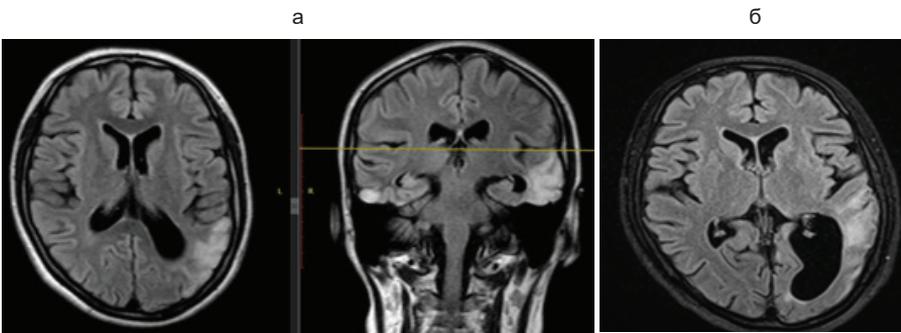


Рис. 4. МРТ головного мозга пациентки N.: а) октябрь 2019 г., б) октябрь 2022 г.

лексы орального автоматизма не вызываются. Язык по средней линии, без фибрилляций. Сила в конечностях достаточная, парезов нет. Диффузная мышечная гипотония. Атрофий и гипотрофий в мышцах нет. Рефлексы с бицепса, трицепса низкие, карпорадиальные не вызываются; коленные и ахилловы рефлексы не вызываются. Патологических рефлексов нет. Подошвенные и брюшные рефлексы не вызываются. Координаторные пробы выполняет хорошо. Чувствительных нарушений нет. Менингеальных знаков нет.

Оценка когнитивных функций по шкале MoCA выявляет снижение до 26/30 баллов: не смогла повторить два предложения, снижена речевая активность (3 слова на букву «л» в течение 1 мин), запомнила 4 из 5 слов.

Определяются признаки акустико-мнестической и оптико-мнестической афазии (например, пациентка не может вспомнить названия предметов при сохранности узнавания их предназначения; плохо понимает речь собеседника, особенно при быстром темпе); в речи выявляются фонемические парафазии (например, «работОВ» вместо «работ»; «исГории» вместо «истории»). Пациентка не способна читать (алексия) и правильно писать, как спонтанно, так и под диктовку (аграфия). На момент осмотра признаки моторной, идеаторной, конструктивной апраксии не выявлены.

За время наблюдения у больной проводилась ЭКГ сердца для исключения некоронарного инфаркта миокарда 2-го типа. На многочисленных ЭКГ выявлены синусовая тахикардия до 100 уд/мин, ранняя реполяризация желудочков, затем появились изменения миокарда по переднеперегородочной области по типу повреждения (элевация ST V1-V3, отрицательный зубец T V4-V6, I-II, (+/-) T IIIAVF0. Консультация кардиолога: Дисметаболическая кардиомиопатия, связанная с

энергетической несостоятельностью митохондрий (Митохондриальная КМП). ХСН с ФВ=61%, стадии I-IIA, ФК не дифференцируется.

Показатели глюкозы в крови у больной в начале 2019 г. при госпитализации отмечались на уровне 4,49 - 6,45 ммоль/л, затем в мае 2019 - 4,0 ммоль/л. В мае 2019 г.: до нагрузки - 4,6 ммоль/л, после - 4,2 ммоль/л. 14 октября 2022 г. регистрировалось повышение до 7,2 ммоль/л, а в последующем от 13.02.2023 г. - 5,38 ммоль/л.

#### Генетический анамнез и молекулярно-генетическое исследование.

Пациентка родилась от второй беременности. Первая и третья беременности у матери закончились преждевременными родами. Рожденные мальчики умерли по причине недоношенности через 5-6 ч.

Мать пациентки (57 лет) осмотрена ревматологом, неврологом и врачом-генетиком. При осмотре матери выявлен выраженный дефицит массы тела (ИМТ - 15,7 кг/м<sup>2</sup>), нарушения фосфорно-кальциевого обмена (многочисленные низкоэнергетические переломы костей), смешанный остеопороз, смешанная форма (хирургическая менопауза в 2000 г., прием глюкокортикоидов) с множественными переломами ключицы, ребер (2013, 2014 гг.), патологическими переломами дистальных отделов костей предплечья обеих верхних конечностей (2018 г.), проксимального отдела левой бедренной кости (2021 г.). ИБС: Стенокардия напряжения. ФК2. Приобретенный порок сердца: недостаточность аортального клапана 3 ст., митрально-го 1 ст., трикуспидального 1 ст.

В анамнезе папиллярная аденокарцинома левой доли щитовидной железы. Состояние после операции струмэктомии от 25.08. 2010 г. Гипотиреоз. С 2003 г. страдает болезнью Шегрена, проявляющейся сухостью кожи, глаз, нефропатией, лимфоаденопатией, полиартралгией, не исключался сиало-

денит, однако в последующем диагноз не был подтвержден лабораторно-инструментальными методами исследования. Кроме того, у пациентки была выполнена холецистэктомия в 2003 г., замена хрусталика обоих глаз на искусственные в 2014 г.

Характерных признаков MELAS-синдрома у матери не выявлено. У матери и дочери диагностирована нейро-сенсорная тугоухость.

Родной брат матери (дядя пациентки N., возраст 60 лет) страдает детским церебральным параличом, является инвалидом 1-й группы, учился в коррекционной школе, неврологический дефицит в виде когнитивного снижения и спастического тетрапареза, кроме того, имеется структурная эпилепсия, сахарный диабет 2-го типа. Родители матери пациентки: мать умерла в 2023 г. в возрасте 84 лет от рака легких. Отцу 91 год, жив.

Проведено секвенирование мтДНК у пациентки и ее матери. В результате анализа последовательности мтДНК у пациентки N. выявлена замена аденина на гуанин в позиции 3243 (m.3243A>G), которая, по литературным данным, ассоциируется с MELAS-синдромом [8]. В образце крови пациентки N. доля мутантного аллеля G в позиции 3243, т.е. уровень гетероплазмии, составляет 38,5% (227 из 590 ридов). В образце митохондриальной ДНК, выделенной из крови матери пациентки, мутантный аллель G выявлен с уровнем гетероплазмии 9,8% (37 из 379 ридов).

Линии мтДНК матери и дочери относятся к гаплогруппе D4j5a1a.

**Обсуждение.** Мутация m.3243A>G в гене *tRNA<sup>Leu(UUR)</sup>* (MT-TL1) мтДНК является патогенной и имеет значительные фенотипические вариации. Заболевание может проявляться полиорганным поражением с большим разнообразием клинических проявлений и разной степенью тяжести. Известно, что дебют митохондриальных заболеваний варьирует от 3 до 40 лет [3]. Наша пациентка заболела в 23 года, заболевание проявилось в виде эпилептического статуса с потерей сознания и развитием тонико-клонических приступов. За период с 2019 по 2023 г. неоднократно повторялись эпизоды судорожных приступов с нарастанием неврологических нарушений - когнитивные нарушения, признаки акустико-мнестической и оптико-мнестической афазии, двигательная слабость, снижение слуха, зрения.

Из характерных клинических проявлений у пациентки имеется выра-

женная церебральная симптоматика с эпилепсией, подтвержденной инструментальными исследованиями (ЭЭГ, МР-спектроскопия головного мозга), лактатацидоз, выявленный в крови и при МР-спектроскопии головного мозга (пики лактата в обоих полушариях головного мозга). К другим проявлениям MELAS-синдрома можно отнести выявленную у пациентки кардиомиопатию, которая свидетельствует об энергетической несостоятельности митохондрий. По данным литературы, сердечная дисфункция возникает, примерно, у трети пациентов с митохондриальной миопатией, энцефалопатией, лактатацидозом, что является стереотипным примером митохондриального нарушения, приводящего к кардиомиопатии [6]. У нашей пациентки также выявлены нарушения со стороны органов зрения и слуха в виде миопии высокой степени с астигматизмом. Наблюдается ангиопатия сосудов ретины ОИ.

Таким образом, на основании типичных симптомов, характерных для митохондриальных болезней, а также генетических (выявление мутации m.3243A>G), общеклинических анализов (исследование уровня лактата в крови) и инструментальных методов диагностики (ЭЭГ, МРТ) у пациентки обоснован диагноз – синдром MELAS. В якутской популяции данная мутация m.3243A>G гена *tRNA<sup>Leu(UUR)</sup>* мтДНК описана впервые.

Выявленную мутацию часто связывают с сахарным диабетом, она обнаруживается с частотой примерно от 1,5% до 5% среди больных диабетом из разных стран и рас [10]. У нашей пациентки и у ее матери диагноз сахарный диабет не был выставлен. Однако следует отметить наличие сахарного диабета 2-го типа у родного брата матери, что не исключает наличие у него гетероплазмы данной мутации.

MELAS-синдром может сопровождаться и другими нарушениями - тугоухостью, низкорослостью, худощавым телосложением, миопатией или неврологическими нарушениями, нарушениями со стороны щитовидной и паращитовидной желез [1, 5, 10]. У матери пациентки обнаружена гетероплазмия мутации m.3243A>G низкого уровня (9%). Характерных симптомов MELAS у матери пациентки не выявлено, однако с детства у нее отмечается низкорослость, дефицит массы тела, а в детородном возрасте отмечалось невынашивание беременности, несостоятельность плода, кровотечение при родах с ампутацией

матки и яичников. Имеющиеся многочисленные низкоэнергетические переломы трубчатых костей, ребер, ключицы у матери пациентки, возможно, были обусловлены не только ранней хирургической менопаузой и удалением щитовидной железы, но, возможно, не выявленным синдромом MELAS. В пользу наличия синдрома MELAS у матери может свидетельствовать поражение щитовидной железы и почек. Из анамнеза известно, что хроническая болезнь почек у матери была интерпретирована в рамках болезни Шегрена, однако диагноз не был верифицирован достаточным объемом лабораторно-инструментальных методов исследований.

Исследования семейных случаев выявления мутации m.3243A>G указывают на значительную клиническую гетерогенность проявлений поражения органов и систем даже внутри одной семьи [15]. Низкий уровень мутантной мтДНК у матери в настоящее время может объясняться селекцией быстро делящихся клеток крови с низким уровнем мутантных аллелей в течение жизни. Результаты долгосрочных исследований показывают, что подобная селекция является общей чертой мтДНК, несущей мутацию m.3243A>G в клетках крови [7]. Все эти факты, в том числе исследования m.3243 A>G демонстрируют, что даже одна точечная мутация мтДНК в зависимости от ее уровня в клетке может оказывать глубокое влияние на состояние экспрессии генов, формируя фенотип сложных гормонально-зависимых метаболических и дегенеративных заболеваний.

При исследовании слуха у пациентки и ее матери выявлена двусторонняя сенсоневральная синдромальная потеря слуха 1-й степени. Секвенирование мтДНК позволило идентифицировать еще одну мутацию у обеих исследованных: m.7445A>C, ранее предположительно связываемую с нейросенсорной тугоухостью. Л.У.Джемилева с соавт. рассматривали возможную роль мутации m.7445A>C в развитии нейросенсорной тугоухости у казахов, но подчеркивали при этом, что ее роль в патогенезе слуховой дисфункции требует уточнения [4]. В литературе описан случай с нейросенсорной глухотой у 13 членов семьи с вариантом мтДНК 7445C [17].

В то же время установлено, что m.7445A>C является полиморфным вариантом, определяющим гаплогруппу D4j5a [14], которая широко распространена в Центральной Азии и Якутии

[9, 13, 14]. Среди коренного населения Якутии гаплогруппа D4j5a встречается у якутов с частотой 1,2%, эвенков - 1,6, эвенков - 2,9, юкагиров - 4,5% [5]. Клинико-аудиологические исследования у этих индивидов не проводились, соответственно, роль мутации m.7445A>C в молекулярном патогенезе слуховой дисфункции требует уточнения.

**Заключение.** Секвенирование мтДНК выявило характерную мутацию m.3243A>G с уровнем гетероплазмы 38,8% у больной с синдромом MELAS в якутской семье. Семейный анамнез не исключает наличие мутации у родного дяди пациентки (брат матери) и менее выраженного субклинического варианта синдрома MELAS у матери при низком уровне мутантного аллеля m.3243A>G (9,76%). Данная мутация митохондриальной ДНК впервые описана среди якутского населения.

В исследованной якутской семье на основании типичного синдромокомплекса и результатов лабораторных, инструментальных методов диагностики у пациентки обоснован диагноз – синдром MELAS. Показано, что явление гетероплазмы мтДНК формирует значительную клиническую гетерогенность проявления болезни и демонстрирует сложность постановки диагноза субклинических форм MELAS.

*Исследование проведено в рамках базовой части государственного задания Министрства образования и науки РФ по теме «Генетические особенности населения Северо-Востока России: реконструкция генетической истории, механизмы адаптации и старения, возраст-зависимые и наследственные заболевания» (FSRG-2023-0003).*

## Литература

1. MELAS-синдром как необычная причина гипопаратиреоза: клиническое наблюдение / Д.Ш. Умарова [и др.]. // Остеопороз и остеопатии. - 2018. - №3. - С. 30-35.
2. MELAS syndrome as an unusual cause of hypoparathyroidism: a clinical observation / D.Sh. Umyarova [et al.]. // Osteoporosis and osteopathy. - 2018. - No.3. - P. 30-35.
3. Неврологические нарушения при митохондриальной энцефалопатии – лактатацидозе с инсультоподобными эпизодами (синдром MELAS) / Д.А. Харламов [и др.] // Рос вестн перинатол и педиат. - 2012. - №4-2. - С. 44-50.
4. Neurological disorders in mitochondrial encephalomyopathy – lactate acidosis with stroke-like episodes (MELAS syndrome) / D.A. Kharlamov [et al.] // Russian Bulletin of perinatology and pediatrics. - 2012. - No. 4-2. - P. 44-50.
5. Ульянова О.В., Куташов В.А. Синдром MELAS: особенности диагностики, течения заболевания и лечения (клинический случай)

// Саратовский научно-медицинский журнал. – 2021. - №1. – С. 155-159.

Ulyanova O.V., Kutashov V.A. MELAS syndrome: features of diagnosis, course of the disease and treatment (clinical case) // *Saratov Scientific Medical Journal*. – 2021. - No.1. – P. 155-159.

4. Analysis of mitochondrial 12S rRNA and tRNA<sup>Ser</sup>(UCN) genes in patients with nonsyndromic sensorineural hearing loss from various regions of Russia / L. U. Dzhemilova [et al.] // *Russian Journal of Genetics*. – 2009. – Vol. 45, No. 7. – P. 861-869. – DOI 10.1134/S1022795409070151.

5. Autosomal and uniparental portraits of the native populations of Sakha (Yakutia): implications for the peopling of Northeast Eurasia / S.A. Fedorova, [et al.] // *BMC evolutionary biology*. – 2013. - 13:127. doi:10.1186/1471-2148-13-127

6. Bilateral deafness, diabetes, and different types of cardiomyopathy in family members with m.3243A > G mutation: a case report. / F. Seiler, [et al.] // *Eur Heart J Case Rep*. – 2023. - 7(2):ytad073. doi: 10.1093/ehjcr/ytad073.

7. Decrease of 3243 A->G mtDNA mutation from blood in MELAS syndrome: a longitudinal

study / S. Rahman, [et al.] // *Am J Hum Genet*. – 2001. - 68(1). – P.238-40. doi: 10.1086/316930.

8. Goto Y., Nonaka I., Horai S. A mutation in the tRNA(Leu)(UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies // *Nature*. – 1990. -348(6302). P. 651-3. doi: 10.1038/348651a0.

9. Kazak mitochondrial genomes provide insights into the human population history of Central Eurasia / A. Askapuli, [et al.] // *PLoS One*. – 2022. - 17(11): e0277771. doi: 10.1371/journal.pone.0277771.

10. Kwak SH, Park KS. Role of mitochondrial DNA variation in the pathogenesis of diabetes mellitus. // *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2016 Jun 1;21(6):1151-67. doi: 10.2741/4447.

11. MELAS: Phenotype Classification into Classic-versus-Atypical Presentations / C. Alves, [et al.] // *American Journal of Neurology*. 2023. – 44(5). – P. 602-610. https://doi.org/10.3174/ajnr.A7837

12. Mitochondrial disease in adults: recent advances and future promise / Ng YS, [et al.]. // *Lancet Neurol*. 2021 Jul;20(7):573-584. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00098-3.

13. Mitochondrial genomes uncover the maternal history of the Pamir populations / Peng MS, [et al.] // *European Journal of Human Genetics*. – 2018. - 26: 124–136. https://doi.org/10.1038/s41431-017-0028-8

14. Origin and Post-Glacial Dispersal of Mitochondrial DNA Haplogroups C and D in Northern Asia / M. Derenko, [et al.] // *PLoS One*. – 2010. - 5(12): e15214. doi: 10.1371/journal.pone.0015214

15. Phenotypic heterogeneity in a Chinese family with mitochondrial disease and A3243G mutation of mitochondrial DNA. / Thajeb P, [et al.] // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*. – 2000. - 63(1):71-6.

16. Progressive increase in mtDNA 3243A>G heteroplasmy causes abrupt transcriptional reprogramming / Picard M, [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 2014. - 111(38):E4033-42. doi: 10.1073/pnas.1414028111.

17. Reid FM, Vernham GA, Jacobs HT. A novel mitochondrial point mutation in a maternal pedigree with sensorineural deafness // *Hum Mutat*. 1994;3(3):243-7. doi: 10.1002/humu.1380030311.

С.А. Евсеева, М.А. Шарина, Г.М. Мельчанова, О.Н. Иванова, Т.Е. Бурцева, И.С. Иванова

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СОЧЕТАНИЯ БОЛЕЗНИ КРОНА И ЮВЕНИЛЬНОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА У ПОДРОСТКА САХА

DOI 10.25789/YMJ.2024.85.31

УДК 616.318

В статье представлен случай течения двух тяжелых аутоиммунных заболеваний (болезни Крона и ювенильного ревматоидного артрита) у подростка саха.

**Ключевые слова:** болезнь Крона, ювенильный ревматоидный артрит, артралгии, Якутия.

The article presents a case of the course of two severe autoimmune diseases (Crohn's disease and juvenile rheumatoid arthritis) in a Sakha teenager.

**Keywords:** rare tumors, children, inflammatory myofibroblastic tumor, ALK gene translocation.

**Введение.** Впервые описание воспалительного заболевания кишечника опубликовано в 1932 г. в США [6]. Три автора Беррилл В. Крон, Леон Гинзбург и Гордон Д. Оппенгеймер описали у молодых людей подострое и хроническое воспаление терминального отде-

ла подвздошной кишки с хроническим наркотизирующим и рубцовым воспалением. С тех пор история изучения болезни Крона продолжается, однако до сих пор не определена этиология данного заболевания и не разработана эффективная терапия, приводящая к полному выздоровлению.

Болезнь Крона (БК) – это хроническое рецидивирующее аутоиммунное заболевание желудочно-кишечного тракта неясной этиологии, характеризующееся сегментарным трансмуральным гранулематозным воспалением, преимущественно с развитием местных и системных осложнений [1].

Болезнь Крона является одной из серьезных проблем в педиатрии. При данном заболевании у детей отсутст-

ют специфические жалобы и характерные изменения в общеклинических и биохимических анализах. В патологический процесс может вовлекаться любой отдел органов пищеварения от ротовой полости до анального отверстия. Также могут быть внекишечные проявления. Для своевременной диагностики необходим междисциплинарный подход [3].

Успехи в области определения механизмов аутоиммунного воспаления и разработки генно-инженерных препаратов позволили добиться стойкой ремиссии [2,5]. В литературе описано, что пациентам с сочетанием нескольких иммуновоспалительных заболеваний показано применение генно-инженерной биологической терапии с хорошим эффектом [4].

**ЕВСЕЕВА Сардана Анатольевна** – к.м.н., с.н.с. ЯНЦ КМП, sarda79@mail.ru; **ШАРИНА Мария Антоновна** – врач педиатр ПЦ РБ№1-НЦМ им. М.Е. Николаева; **МЕЛЬЧАНОВА Галина Михайловна** – врач гастроэнтеролог ПЦ РБ№1-НЦМ; **ИВАНОВА Ольга Николаевна** – д.м.н., проф., проф. МИ СВФУ им. М.К. Аммосова; **ИВАНОВА Ирина Семеновна** – студентка 4 курса МИ СВФУ; **БУРЦЕВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., доцент, проф. МИ СВФУ; зав. лаб. ЯНЦ КМП.