

## MELAS-СИНДРОМ КАК НЕОБЫЧНАЯ ПРИЧИНА ГИПОПАРАТИРЕОЗА: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ



© Д.Ш. Умярова, Т.А. Гребенникова, Е.Л. Соркина, Т.О. Чернова, Т.С. Зенкова, Ж.Е. Белая

ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

MELAS-синдром относится к группе прогрессирующих митохондриальных заболеваний, связанных с точечными мутациями в митохондриальной ДНК, и включает в себя митохондриальную энцефаломиопатию, лактатацидоз, инсультподобные эпизоды, которые могут сочетаться с поражением эндокринных желез (щитовидной, околощитовидных и поджелудочной желез). При этом частота развития гипопаратиреоза в рамках синдрома составляет менее 0,5%.

Верификация MELAS-синдрома связана с определенными трудностями из-за низкой встречаемости заболевания и полиморфизма клинических проявлений и требует преемственности в работе врачей разных специальностей, прежде всего неврологов, эндокринологов и сурдологов. Подтверждение диагноза осуществляется посредством молекулярно-генетического исследования митохондриальной ДНК в лимфоцитах, также в некоторых случаях проводят анализ биоптата мышечной ткани.

В статье мы приводим редкий случай диагностики MELAS-синдрома у молодой пациентки на основании наличия гипопаратиреоза неясного генеза в сочетании с неврологической симптоматикой, сахарным диабетом, лактатацидозом и тугоухостью. MELAS-синдром был подтвержден генетическим анализом крови. Гипопаратиреоз, сахарный диабет, гипотиреоз в дебюте MELAS-синдрома были легко компенсированы на заместительной терапии.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** гипопаратиреоз; гипокальциемия; melas-синдром; митохондриальное заболевание; клинический случай

### MELAS SYNDROME, AN UNUSUAL CAUSE OF HYPOPARATHYROIDISM: CLINICAL CASE

© Diliara Sh. Umiarova, Tatiana A. Grebennikova, Ekaterina L. Sorkina, Tatiana O. Chernova, Tatiana S. Zenkova, Zhanna E. Belaya

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

MELAS syndrome belongs to the group of progressive mitochondrial diseases associated with point mutations in mitochondrial DNA, and includes mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, stroke-like episodes, which can be combined with endocrine disorders (thyroid, parathyroid and pancreas). The frequency of hypoparathyroidism in the framework of the syndrome is less than 0.5%.

Verification of the MELAS syndrome is associated with certain difficulties due to low incidence of the disease and variety of clinical manifestations and requires continuity in the work of doctors of various specialties: neurologists, endocrinologists and audiologists. Confirmation of the diagnosis is carried out by molecular genetic test of mitochondrial DNA in lymphocytes, in some cases muscle tissue biopsy analysis.

In the article, we present a rare diagnosis case young patient with MELAS syndrome based on the presence of unclear hypoparathyroidism in combination with neurological symptoms, diabetes mellitus, lactic acidosis and hearing loss. MELAS syndrome was confirmed by a genetic blood test. In the debut of hypoparathyroidism, diabetes mellitus, hypothyroidism of the MELAS syndrome were easily compensated on replacement therapy.

**KEYWORDS:** Hypoparathyroidism; hypocalcaemia; MELAS syndrome; mitochondrial disorder; clinical case

#### АКТУАЛЬНОСТЬ

Гипопаратиреоз характеризуется изменением секреции или действия паратиреоидного гормона (ПТГ), что приводит к выраженным нарушениям фосфорно-кальциевого обмена [1]. MELAS-синдром, в составе которого может встречаться данная эндокринная патология, относится к орфанным заболеваниям. Причиной MELAS-синдрома является мутация в митохондриальной ДНК. Точная распространенность MELAS-синдрома не известна. В литературе описываются единичные случаи. На севере Финляндии частота мутации A3243G

в гене лейциновой тРНК (tRNA-Leu) составила 16,3:100 000, что соответствует 80% от всех случаев MELAS-синдрома [2]. Для MELAS-синдрома характерна гетерогенность клинических проявлений, что затрудняет дифференциальную диагностику. Тем не менее, наиболее характерными признаками заболевания является сочетание энцефалопатии с судорогами и лактатацидоза.

В статье приводится клиническое наблюдение пациентки с генетически подтвержденным MELAS-синдромом, который был заподозрен на основании наличия гипопаратиреоза неясного генеза в сочетании с неврологической симптоматикой.



## ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка Р., 22 лет, обратилась в отделение нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с жалобами на боли в костях, периодические судороги в икроножных мышцах, выраженное снижение слуха, общую слабость, снижение памяти.

Из анамнеза известно: пациентка родилась в срок от третьей беременности. С детского возраста отставала в росте и физическом развитии от сверстников. Менархе в 13 лет, менструальный цикл регулярный. Наследственный анамнез отягощен: у матери пациентки диагностирована тугоухость, тиреотоксикоз, полинейропатия на фоне недостаточной массы тела (рост 157 см, вес 45 кг, ИМТ – 18,26 кг/м<sup>2</sup>), оба дедушки (по материнской и отцовской линии) умерли от острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). (рис. 1)

Ранее, за 4 месяца до госпитализации, у пациентки развились тонико-клонические судороги с потерей сознания, что потребовало госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии, где впервые была выявлена гипергликемия – 20 ммоль/л, гликированный гемоглобин составил 6,6%, инициирована базис-болюсная инсулинотерапия. Кроме того, было диагностировано снижение уровня Т4 св. до 7,36 пмоль/л (9–20 пмоль/л) (при нормальном уровне ТТГ) и общего кальция до 0,97 ммоль/л (2,15–2,55 ммоль/л), назначена заместительная терапия первичного гипотиреоза (левотироксин натрия 25 мкг в сутки) и гипопаратиреоза (препараты кальция и витамина D). В дальнейшем, в связи с возникновением эпизодов гипогликемии инсулин ультрароткого действия был отменен.

Для определения генеза судорожного синдрома было выполнено КТ головного мозга, выявлены симметричные обызвествления в подкорковых ядрах с обеих сторон – синдром Фара. Состояние было расценено как

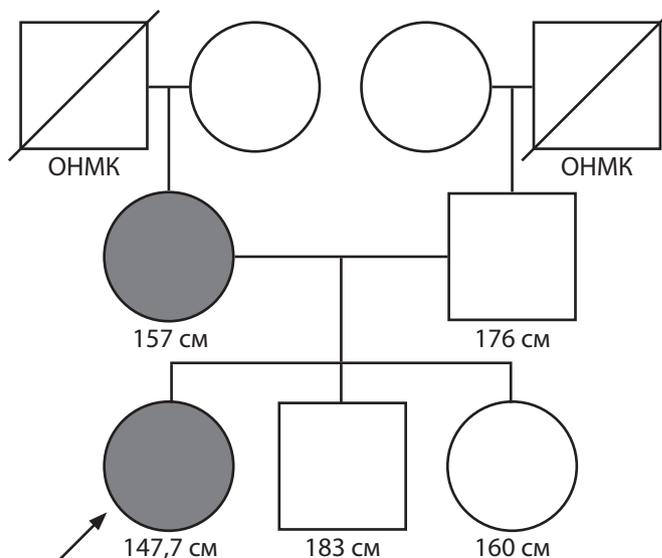


Рис. 1. Генеалогическое древо пациентки Р.

генерализованный судорожный приступ, энцефалопатия смешанного генеза на фоне наследственного дегенеративного заболевания.

На момент поступления в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России пациентка продолжала получать инсулин гларгин 6 Ед/сут, левотироксин натрия 25 мкг/сут, комбинированные препараты кальция и витамина D в дозе 500 мг карбоната кальция + 200 МЕ колекальциферола в сутки.

#### Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

На момент осмотра: рост 147,5 см, масса тела 30,5 кг, индекс массы тела 13,8 кг/м<sup>2</sup>, что свидетельствует о выраженном дефиците массы тела. По данным калиперометрии – толщина складок подкожно-жировой клетчатки: подлопаточные 6–7 мм, над трицепсом 10 мм, передняя по-

Таблица 1. Данные лабораторных исследований пациентки Р. на момент стационарного обследования

Параметр	Значение	Референсный интервал
Паратгормон, пг/мл	↓ 13,93	15–65
Кальций общий, ммоль/л	↓ 2,05	2,15–2,55
Кальций ионизированный, ммоль/л	↓ 0,95	1,03–1,29
Фосфор, ммоль/л	1,27	0,74–1,52
Магний, ммоль/л	0,78	0,7–1,05
Щелочная фосфатаза, Ед/л	↓ 48	50–150
Остеокальцин, нг/мл	37,07	11–43
С-концевой телопептид коллагена 1 типа, нг/мл	0,478	0,01–0,7
Кальций в суточной моче, ммоль/сут	↓ 0,6	1,7–5,3
ТТГ, мМЕ/л	0,587	0,25–3,5
Т4 св, пмоль/л	↑ 13,5	9,0–12,0
Гликированный гемоглобин, %	5,5	4–6
С-пептид, нг/мл	1,26	1,1–4,4
Антитела к бета-клеткам поджелудочной железы (AT ICA), МЕ/мл	0,29	<0,95
Антитела к глутаматдекарбоксилазе (AT GAD), Ед/мл	0,934	<1
Антитела к инсулину (AT Ins), Ед/мл	1,971	< 10
Антитела к тирозинфосфатазе (AT IA2), Ед/мл	Отр.	<8
Антитела к транспортеру цинка 8 (AT Znt8), Ед/мл	Отр.	<15
Лептин, нг/мл	3,671	3,7–11,1
Лактат, ммоль/л	↑ 3,21	0–2,4

**Таблица 2.** Показатели рентгеновской денситометрии пациентки Р. при стационарном обследовании

Область исследования	Z-критерий
L1-L4, SD	-1,3
Neck, SD	-1,1
Total hip, SD	-0,8
TBS (L1-L4)	1,239

\*Примечание: TBS (trabecular bone score) – трабекулярный костный индекс, показывающий микроархитектонику костной ткани. Определяется при проведении стандартной денситометрии поясничных позвонков.

верхность живота 14 мм, ягодицы 16–17 мм, передняя поверхность бедер 14 мм, задняя поверхность голени 14 мм.

На фоне постоянной терапии препаратами кальция в суточной дозе 500 мг отмечались положительный симптом Труссо и Хвостека.

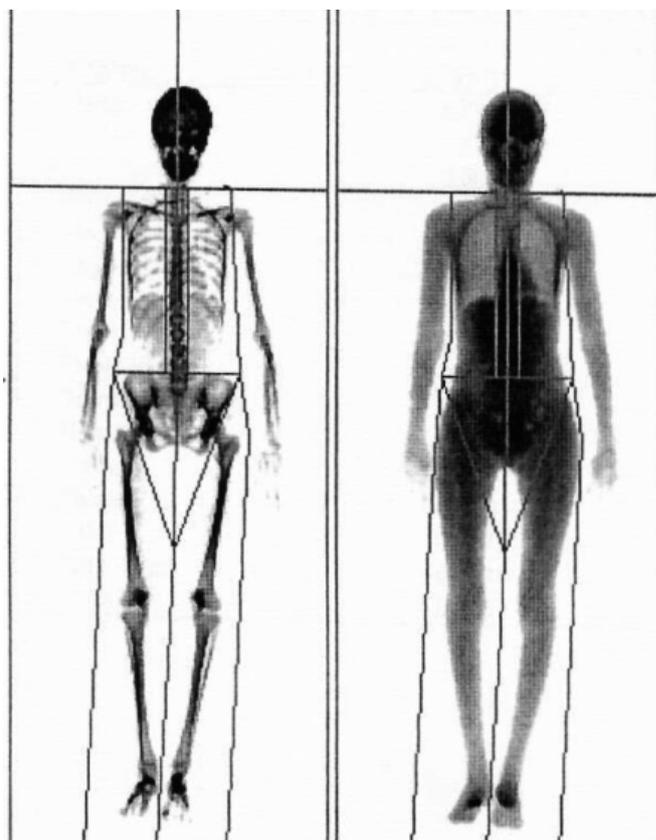
При обследовании в стационаре была выявлена гипокальциемия, нормофосфатемия в сочетании с низким уровнем ПТГ; гипокальциурия (табл. 1). Маркеры костного обмена находились в пределах референсных значений (табл.1). По результатам денситометрии нарушения минеральной плотности костной ткани выявлено не было (табл 2). Таким образом, было подтверждено наличие гипопаратиреоза неясного генеза, начата терапия альфакальцитолом 0,5 мкг/сут. В контрольных анализах крови через 3 суток отмечалась нормализация показателей фосфорно-кальциевого обмена. Наиболее частые причины гипопаратиреоза были исключены путем проведения УЗИ околощитовидных желез (патологии не выявлено) и детального расспроса пациентки: оперативные вмешательства и лучевые воздействия на область шеи не проводились.

На фоне заместительной терапии левотироксином натрия в суточной дозе 25 мкг были выявлены лабораторные признаки тиреотоксикоза, в связи с чем препарат был отменен (табл. 1). Также проведено УЗИ щитовидной железы, патологии не выявлено.

Кроме того, оценивалось состояние углеводного обмена. За время нахождения в стационаре на фоне терапии инсулином пролонгированного действия показатели гликемии в пределах 4,6–9 ммоль/л, гликированный гемоглобин 5,5%, что свидетельствует о компенсации углеводного обмена. Признаком сахарного диабета, свойственного MELAS-синдрому, является нарушенная функция бета-клеток и недостаточная секреция инсулина, а не аутоиммунное поражение поджелудочной железы, как при сахарном диабете 1 типа. Поэтому для уточнения этиологии сахарного диабета исследованы С-пептид и уровень специфических аутоантител: эндогенная секреция инсулина сохранена, уровень антител не повышен, что исключает аутоиммунный генез сахарного диабета (табл 1).

Метаболические нарушения проявлялись в значительном увеличении уровня лактата в крови (табл. 1) вследствие митохондриальной энергетической недостаточности, что также является характерным признаком MELAS-синдрома.

Для исключения органической патологии органов слуха, характерной для MELAS-синдрома, в связи с наличием у пациентки жалоб на снижение слуха была проведена консультация отоларинголога, диагностирована потеря слуха неясного генеза.



**Рис. 2.** Total body денситометрия пациентки Р.

Принимая во внимание выраженный дефицит массы тела, проведены импедансометрия InBody (процентное содержание жира в организме 15,5%, масса скелетной мускулатуры 12,6 кг) и Total body денситометрия (рис. 2), жировой коэффициент составил 27,8%.

По результатам МРТ головного мозга выявлены очаговые изменения дисметаболического генеза. В ходе консультации психоневрологом исключен психогенный генез дефицита массы тела, выявлены когнитивные нарушения, обусловленные соматической патологией. Кроме того, неврологом подтверждены синдром Фара и дистальная диабетическая полинейропатия.

Таким образом, у больной имелись клинические и нейровизуализационные признаки энцефалопатии. Наряду с энцефалопатией диагностическое значение имеет наличие других проявлений: нейросенсорная тугоухость, впервые выявленный сахарный диабет с лактатацидозом, повышенная мышечная утомляемость, задержка роста, первичный гипотиреоз и гипопаратиреоз. Также следует обратить внимание на субтильное телосложение и низкий рост пациентки, что может быть связано с митохондриальной энергетической недостаточностью в скелетных мышцах и подкожно-жировой клетчатке. Немаловажным критерием является наличиеотягощенного наследственного анамнеза. На основании совокупности данных анамнеза, клинических проявлений и данных обследования у пациентки в первую очередь был заподозрен митохондриальный синдром MELAS.

Для окончательного подтверждения диагноза проведено молекулярно-генетическое исследование на частые мутации митохондриальной ДНК, по результатам которого выявлена гетерозиготная мутация m. 3243A>G в гене *tRNA-Leu*, подтверждающая наличие MELAS-синдрома.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Митохондриальная энцефаломиопатия с лактатацидозом и инсультоподобными эпизодами (MELAS-синдром) является генетически детерминированным заболеванием и относится к группе митохондриальных болезней, связанных с точечными мутациями митохондриальной ДНК [2]. Наиболее частой является мутация A3243G в гене лейциновой тРНК (80–90% случаев) [3]. Также синдром MELAS могут вызывать следующие мутации: m.3171T>C и m.3252A>G в гене *MT-TL1*.

Наследуется MELAS-синдром по материнской линии, хотя у 56–75% больных семейный анамнез оказывается не отягощенным. В результате мутаций нарушается дыхательная цепь митохондрий, и, в первую очередь, происходит поражение органов и тканей, чья энергетическая потребность очень высока. Чаще всего в процесс вовлекаются следующие энергозависимые ткани и органы-мишени: поджелудочная железа, скелетные мышцы и миокард, почки и печень [5]. От количества измененных генов зависит тяжесть клинических проявлений.

Диагностика MELAS-синдрома представляет трудности, связанные с вариабельностью клинических проявлений. Так судорожный синдром вследствие заболевания может быть расценен как проявление эпилепсии, являясь основанием для назначения противосудорожных препаратов, которые отрицательно влияют на состояние пациента, усугубляя его [4]. Основными диагностическими критериями MELAS-синдрома являются: материнский тип наследования; манифестация заболевания до 40 лет (чаще в возрасте 5–15 лет); нормальное психомоторное развитие до начала заболевания; непереносимость физических нагрузок; мигренеподобная головная боль с тошнотой и рвотой; инсультоподобные эпизоды; энцефалопатия с эпилептическими приступами и/или деменцией (наиболее часто регистрируются миоклонические приступы, однако также отмечаются фокальные сенсорные, моторные и вторично-генерализованные тонико-клонические приступы); лактатацидоз; феномен «рваных» красных волокон в биоптатах скелетных мышц (RRF); прогрессирующее течение [6].

Эндокринные заболевания являются довольно частой патологией у пациентов с MELAS-синдромом. Iman Al-Gadi and Richard Haas провели большое проспективное исследование лиц с генетически подтвержденным диагнозом. По результатам наиболее часто встречающимся эндокринным заболеванием у лиц с MELAS-синдромом являлся сахарный диабет – 31,9%, из которых 86,2% имели m.3243A>G мутацию в гене *tRNA-Leu* [7]. Данная мутация влияет на третичную структуру митохондриальной ДНК, что приводит к нарушению синтеза всех структурных субъединиц дыхательной цепи митохондрий; происходит снижение секреции инсулина бета-клетками поджелудочной железы [8].

Наследственный гипопаратиреоз наиболее часто гипопаратиреоз встречается в рамках АПС1 и синдрома Ди Джорджи [9]. Митохондриальные заболевания являются чрезвычайно редкой причиной развития гипопаратиреоза: его частота развития в рамках MELAS синдрома составляет 0,3%. Также было отмечено, что клинические проявления, возникающие в дебюте заболевания, компенсируются минимальными дозами препаратов кальция и витамина D.

Для лечения хронической гипокальциемии при гипопаратиреозе используют традиционную схему лечения: препараты кальция, в частности карбонат/цитрат кальция, 1–9 г в пересчете на элементарный кальций в сочетании с альфакальцидолом в средней дозе 0,5–2 мкг/сут (до 4 мкг/сут). Также необходимым является назначение препаратов витамина D, который способствует увеличению реабсорбции кальция в почечных канальцах [10]. Критерием компенсации является поддержание сывороточного уровня общего кальция на нижней границе референсного интервала и сывороточного уровня фосфора на верхней границе референса [11].

В настоящее время время не существует эффективной патогенетической терапии MELAS-синдрома, поэтому проводится симптоматическая и метаболическая терапия. Одним из наиболее перспективных методов лечения заболевания является использование L-аргинина. Описывался клинический случай MELAS-синдрома у 46-летней женщины, проявляющийся инсультоподобными эпизодами, которой проводилась терапия L-аргинином (0,5 г/кг/сут) внутривенно в течение 7 дней с последующим пероральным приемом препарата. Терапия L-аргинином не только привела к клиническому улучшению, но также положительно повлияла на уровень церебрального лактата, выявляемый на МР-спектроскопии [12].

Сравнительно недавно появились данные о применении L-цитруллина у больных MELAS [13]. Он является предшественником L-аргинина и в большей степени повышает продукцию оксида азота. К сожалению, данные препараты не зарегистрированы в Российской Федерации, но одобрены FDA (Food and Drug Administration) в 2017 году. Также используют препараты, которые действуют на уровне комплексов дыхательной цепи митохондрий (коэнзим Q10, идебенон, витамины K1 и K3, янтарная кислота, цитохром C, аскорбиновая кислота), активирующие бета-окисление (L-карнитин), связывающие активные формы кислорода (липовая кислота), являющиеся альтернативными источниками энергии. Однако данная терапия носит лишь паллиативный характер: улучшает общее состояние пациента, но не приводит к выздоровлению. Ведутся разработки по новым, генетическим методам лечения. Одним из них является импорт РНК в митохондрии [14].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Митохондриальные заболевания – сложная гетерогенная группа мультисистемных заболеваний. Настоящее клиническое наблюдение демонстрирует трудности диагностики MELAS-синдрома: в частности, дебют заболевания с судорожного синдрома в сочетании с выраженной гипокальциемией вследствие гипопаратиреоза является чрезвычайно редким и требует тщательной дифференциальной диагностики. Вариабельность клинических проявлений может маскировать основное заболевание, в результате чего увеличивается время установления диагноза, что приводит к развитию осложнений. Вместе с тем, следует отметить, что в дебюте заболевания эндокринные нарушения в рамках MELAS-синдрома, такие как гипопаратиреоз, сахарный диабет, гипотиреоз легко компенсировать минимальными дозами препаратов.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Иммунологические исследования, исследование уровня лептина, импедансометрия выполнены за счет средств гранта РНФ № 17-75-30035.

**Согласие пациента.** Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Благодарности.** Зав. лабораторией ФГБУ «НИИЦ эндокринологии» Минздрава России Никанкиной Л.В. и сотрудникам лаборатории за помощь в выполнении и интерпретации лабораторных тестов, Сазоновой Н.И. за помощь в выполнении денситометрии, Луценко А.С. за внимательное рассмотрение статьи и конструктивные замечания.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Гребенникова Т.А., Белая Ж.Е. Гипопаратиреоз: современное представление о заболевании и новые методы лечения. // *Эндокринная хирургия*. – 2017. – Т.11. – №2 – С.70-80. [Grebennikova TA, Belaya ZhE, Melnichenko GA. Hypoparathyroidism: disease update and new methods of treatment. *Endocrine Surgery*. 2017;11(2):70-80. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/serg2017270-80>
2. Ямин М.А., Черникова И.В., Арасланова Л.В. и др. Митохондриальная энцефалопатия с инсультоподобными эпизодами и лактатацидозом (синдром MELAS): критерии диагностики, особенности эпилептических приступов и подходы к лечению на примере клинического случая. // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2017. – Т.9. – №4 – С.65-69. [Yamin MA, Chernikova IV, Araslanova LV et al. Mitochondrial encephalopathy, lactic-acidosis, and stroke-like episodes syndrome (MELAS): diagnostic criteria, features of epileptic seizures, and treatment approaches by the example of a clinical case. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(4):65-69. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-4-65-69>
3. Takahiro Ikeda, Hitoshi Osaka, Hiroko Shimbo, et al. Mitochondrial DNA 3243A>T mutation in a patient with MELAS syndrome. *Hum Genome Var*. 2018 Sep 4;5:25. doi: <https://doi.org/10.1038/s41439-018-0026-6>
4. El-Hattab AW, Adesina AM, Jones J, Scaglia F. MELAS syndrome: Clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options. *Mol. Genet. Metab*. 2015;116(1-2):4-12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.06.004>
5. Hirano M, Pavlakis SG. Topical review Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke like episodes (MELAS). *J Child Neurol*. 1994;9(1):4-13. doi: <https://doi.org/10.1177/088307389400900102>
6. Y. Shoji, W. Sato, K. Hayasaka et al. Tissue Distribution of Mutant Mitochondrial DNA in Mitochondrial Myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like Episodes (MELAS). *J. Inher. Metab. Dis*. 1993;16(1):27-30. doi: <https://doi.org/10.1007/bf00711311>
7. Al-Gadi IS, HaaS RH, Falk MJ et al. Endocrine Disorders in Primary Mitochondrial Disease. *J Endocr Soc*. 2018;2(4):361-373. doi: <https://doi.org/10.1210/js.2017-00434>
8. Thakker RV. Genetic developments in hypoparathyroidism. *The Lancet*. 2001;357:974–976. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04254-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04254-9)
9. Bilezikian JP, Khan A, Potts JT Jr et al. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. *J Bone Miner Res*. 2011;26(10):2317-37. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.483>
10. Clarke B.L, Edward M. Brown, Michael T. Collins et al. Epidemiology and diagnosis of Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101: 2284–2299. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3908>
11. Гребенникова Т.А., Ларина И.И., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Клинический случай применения терипаратида для лечения послеоперационного гипопаратиреоза с неконтролируемой гипокальциемией в сочетании с тяжелым остеопорозом. // *Остеопороз и остеопатии*. – 2016. – Т. 19. – №3. – С. 37–40. [Grebennikova TA, Larina II, Belaya ZhE, Rozhinskaya LY. Clinical case of Teriparatide use for the treatment of postoperative Hypoparathyroidism with uncontrolled with uncontrolled hypocalcemia combined with severe osteoporosis. *Osteoporosis and osteopathy*. 2016;19(3):37-40. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/osteo2016337-40>
12. Finsterer J. Patients with MELAS not only require treatment of stroke-like episodes but a comprehensive individual and family management. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2019;139(1):86-87. doi: <https://doi.org/10.1111/ane.13036>
13. El-Hattab AW, Hsu JW, Emrick LT, et al. Restoration of impaired nitric oxide production in MELAS syndrome with citrulline and arginine supplementation. *Mol. Genet. Metab*. 2012;105(4):607-614. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2012.01.016>
14. Karicheva OZ, Kolesnikova OA, Schirtz T, et al. Correction of the consequences of mitochondrial 3243A>G mutation in the MT-TL1 gene causing the MELAS syndrome by tRNA import into mitochondria. *Nucleic Acids Research*. 2011;39(18):8173-8186. doi: <https://doi.org/10.1093/nar/gkr546>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

**\*Умярова Диляра Шамильевна [Diliara Sh. Umiarova, MD, resident];** адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д.11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9668-3680>; eLibrary SPIN: 5492-7911; email: [umyarova.dilyara@mail.ru](mailto:umyarova.dilyara@mail.ru)

**Гребенникова Татьяна Алексеевна, к.м.н. [Tatiana A.Grebennikova, MD, PhD];** ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1413-1549>; eLibrary SPIN: 4380-5447; e-mail: [grebennikova@hotmail.com](mailto:grebennikova@hotmail.com)

**Соркина Екатерина Леонидовна, к.м.н. [Ekaterina L. Sorkina, MD, PhD];** ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7006-0664>; eLibrary SPIN: 7777-0248; e-mail: [ekaterina.sorkina@gmail.com](mailto:ekaterina.sorkina@gmail.com)

**Чернова Татьяна Олеговна, к.м.н [Tatiana O. Chernova, MD, PhD];** ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1966-0159>; eLibrary SPIN: 4087-2160; email: [tatcher@ya.ru](mailto:tatcher@ya.ru)

**Зенкова Татьяна Станиславовна, к.м.н. [Tatiana S. Zenkova, MD, PhD];** ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7724-1617>; eLibrary SPIN: 2154-5837; e-mail: [tatianazenkova@rambler.ru](mailto:tatianazenkova@rambler.ru)

**Белая Жанна Евгеньевна, д.м.н., профессор [Zhanna E. Belaya, MD, PhD, Professor];** ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6674-6441>; eLibrary SPIN: 4746-7173; email: [jannabelaya@gmail.com](mailto:jannabelaya@gmail.com)

**ЦИТИРОВАТЬ:**

Умярова Д.Ш., Гребенникова Т.А., Соркина Е.Л., и др. MELAS-синдром как необычная причина гипопаратиреоза: клиническое наблюдение. // Остеопороз и остеопатии. — 2018. — Т. 21. — №3. — С.30-35. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo10094>

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Umiarova DSh, Grebennikova TA, Sorkina EL, et al. MELAS syndrome, an unusual cause of hypoparathyroidism: clinical case. *Osteoporosis and bone diseases*. 2018;21(3):30-35. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo10094>