

III. ДЕТСКАЯ НЕВРОЛОГИЯ

УДК 616.8-053.2:576.311.347

МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Т.М. Прыгунова, Т.М. Радаева, Е.Ю. Степанова,
ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Прыгунова Татьяна Михайловна – e-mail: P-tanchita@yandex.ru

Митохондриальные заболевания – сложная гетерогенная группа мультисистемных заболеваний, интерес к изучению которых неуклонно возрастает. В связи с полиорганным поражением, участием нервной и мышечной ткани, трудностью диагностики и особенностями лечения можно выделить их как один из важнейших разделов невропедиатрии. В данной статье рассматриваются три клинических наблюдения больных с митохондриальными заболеваниями. Особое внимание уделено начальным проявлениям болезни, что имеет особое значение для практикующего врача.

Ключевые слова: митохондриальные заболевания, Синдром Ли, синдром MELAS, Синдром Кернса-Сейра.

Mitochondrial disease is a complex heterogeneous group of multi-system diseases of interest to the study, which grows steadily. In connection with multiple organ damage, the participation of nervous and muscular tissues, the difficulty of diagnosis and specific features of treatment you can distinguish it as one of the most important parts neuropediatrics. This article discusses three clinical observations of patients with mitochondrial diseases. Special attention is paid to the initial manifestations of the disease, which is of special importance for the practitioner.

Key words: mitochondrial disease, Leigh syndrome, MELAS, Kerns Sayres Syndrome.

История митохондриальных заболеваний восходит к началу 1960-х годов, когда Lars Ernster и Rolf Luft в Стокгольме описали пациентку с нетиреоидным гиперметаболизмом, мышечной слабостью и высоким уровнем основного обмена – она много ела и оставалась худой, и ей было жарко даже в зимний период. Ученые решили, что здесь замешан дефект митохондриального метаболизма энергии, и показали, что митохондрии мышц этой пациентки могут производить только часть энергии от возможной, а все, что не прореагирует, уходит на производство тепла. Изначально мутации мтДНК считались крайне редкими, однако исследование 3000 здоровых новорожденных на 10 наиболее известных патогенных мутаций, проведенное в 2008 году, выявило таковые у одного человека из 200 [1, 2]. В связи с такой распространенностью митохондриальных болезней можно сказать, что митохондриальные болезни у детей – один из важнейших разделов невропедиатрии, а поскольку первично они проявляются поражением жизненно важных органов, в первую очередь головного мозга (судороги, инсульты), скелетной мускулатуры и сердца (т. е. синдромом энцефалокардиомиопатии), требуется их более глубокое изучение. Митохондриальные болезни – большая гетерогенная группа мультисистемных наследственных заболеваний и патологических состояний, обусловленных нарушением структуры, функции митохондрий, приводящих к нарушениям энергетических функций в клетках человека, вызванных дефектами мтДНК или яДНК [1, 3]. Митохондрия имеет собственный генетический аппарат, представленный митохондриальной ДНК (мтДНК) в виде кольцевой хромосомы длиной 16 569 пар нуклеотидов и кодирующей

2 рибосомальные РНК, 22 транспортные РНК и 13 субъединиц ферментных комплексов дыхательной цепи. МтДНК является многократно копируемым генетическим элементом, не защищенным гистонами и ДНК-связывающими белками, в связи с чем более восприимчива к повреждению активными формами кислорода и чаще подвергается мутациям, чем ядерная ДНК (ядДНК). Такие мутации могут проявляться в виде дефектов различных звеньев в цикле Кребса, в дыхательной цепи, процессах окисления или приводить к гибели клетки и развитию заболеваний. Гены яДНК обеспечивают работу митохондрий, их биосинтез и биогенез, поэтому к патологии митохондрий могут приводить также мутации яДНК и нарушения межгеномной коммуникации [1, 3]. Проявление мутантного гена происходит при достижении порогового уровня, что ведет к нарушению клеточной биоэнергетики. Чаще всего при митохондриальной патологии поражаются нервная и мышечная системы – вследствие большой их энергозависимости и наличия большего числа митохондрий [3].

Митохондриальные заболевания можно разделить на две большие группы: первичные, т. е. наследственные синдромы, связанные с поражением мтДНК (с. MELAS, MNGIE, DAD, MID с. MERRF, с. Барта,) и вторичные митохондриальные заболевания, связанные с дефектами яДНК или межгеномной коммуникации (при болезнях соединительной ткани, синдром хронической усталости, гликогеноз, кардиомиопатия, мигрень, печеночная недостаточность, панцитопения, гипопаратиреоз, диабет) [1]. Возраст дебюта заболевания зависит от тяжести генетического дефекта. Чем более значим дефект, тем раньше проявится патология и тяжелее будет течение болезни.

Эффекты митохондриальных заболеваний очень разнообразны. Из-за различного распределения дефектных митохондрий в разных органах, мутация у одного человека может привести к нарушению кровообращения, а у другого — к сахарному диабету. Одна и та же патология может быть вызвана несколькими типами мутаций, равнозначно как одна и та же мутация может привести к разному типу патологии. Величина проявления дефекта может быть большой или малой, и она может существенно изменяться, медленно нарастая во времени. Некоторые небольшие дефекты приводят лишь к неспособности пациента выдерживать физическую нагрузку, соответствующую его возрасту, и не сопровождаются серьёзными болезненными проявлениями. Другие дефекты могут быть более опасны, приводя к серьёзной патологии. Вследствие этого клиническая картина митохондриальных болезней вариабельна, но на основании общих симптомов и конкретных мутаций выделяют несколько классов этих заболеваний [4]. Некоторые из них встречаются чаще других, а схожесть клинических проявлений при разных синдромах с обязательным поражением нервной и мышечной ткани не позволяет сразу поставить точный клинический диагноз, а лишь заподозрить митохондриальную патологию.

Одним из распространенных видов митохондриальных болезней является синдром MELAS. Этот синдром впервые описал Steven G. Pavlakis с коллегами, выделив его в самостоятельную нозологическую единицу в 1984 году [5]. Десять лет спустя Steven G. Pavlakis и M. Hirano опубликовали обзор 110 случаев заболевания [6]. Данный синдром характеризуется митохондриальной энцефалопатией, лактат-ацидозом, инсультоподобными эпизодами. Диагностически значимыми критериями для постановки синдрома MELAS являются жалобы на мигреноподобные головные боли с тошнотой и рвотой, непереносимость физических нагрузок, покалывание и онемение конечностей, судороги, снижение слуха. При анализе родословной у родственников по женской линии можно найти признаки одного или нескольких клинических симптомов, характеризующих MELAS. Дети отстают в физическом и психомоторном развитии, часто имеют сопутствующую патологию сердечно-сосудистой и эндокринной систем. При проведении лабораторных тестов выявляется лактат-ацидоз, повышенные уровни АсАТ и АлАТ, повышение уровня миоглобина, рваные красные волокна в биоптатах мышц [7, 8].

Одним из распространенных митохондриальных заболеваний является синдром Кернса – Сейра. В 1946 г. Kearns впервые описал заболевание с характерным клиническим симптомокомплексом: прогрессирующая наружная офтальмоплегия; пигментная ретинопатия, кардиомиопатия с нарушением проводящей системы и развитием полной атриовентрикулярной блокады. Позднее более детальное изучение этого заболевания принадлежит Сейру, в связи с чем с 1956 г. этот симптомокомплекс получил название синдрома Кернса-Сейра [8]. Наиболее выраженными являются проявления патологии со стороны глаз — характерна наружная офтальмоплегия, пигментный ретинит, но самым типичным признаком является птоз. Неврологические проявления при синдроме Кернса-Сейра крайне вариабельны. Они проявляются миопатическим

симптомокомплексом, пирамидной и экстрапирамидной симптоматикой, мозжечковыми нарушениями, нейросенсорной глухотой, снижением интеллекта. Миопатический синдром в типичных случаях имеет нисходящий характер: лицо — плечо — туловище — нижние конечности, вследствие чего мышечная слабость становится отчетливой спустя несколько лет после возникновения птоза [9]. Одним из самых частых симптомов является мозжечковая атаксия, сочетающаяся с интенционным тремором. Степень снижения интеллекта варьирует от умеренно выраженной до прогрессирующей деменции. Возможно поражение периферической нервной системы в виде периферической полиневропатии, нейросенсорной тугоухости [10, 11]. Нарушения со стороны эндокринной системы часто сопутствуют синдрому Кернса-Сейра, они включают дефицит гормона роста, гипогонадизм, сахарный диабет, гипопаратиреоз, нарушение адреналового обмена [10, 12, 13]. Заболевание часто сопровождается развитием кардиологической патологии в виде дилатационной кардиомиопатии и нарушений сердечного ритма и проводимости [7].

Другим рассматриваемым синдромом является синдром Ли (Leigh syndrome), или подострая некротизирующая энцефаломиелопатия — редкое наследственное заболевание, генетически чрезвычайно гетерогенное. Синдром может быть связан с мутациями в генах, кодирующих полипептиды комплексов дыхательной цепи митохондрий и белки, принимающие участие в сборке комплексов дыхательной цепи митохондрий на внутренней митохондриальной мембране, также сходную клиническую картину могут давать нарушения в генах, кодирующих ферменты метаболизма пирувата [14]. Синдром Ли был впервые описан Денисом Ли в 1951 г. [15]. Заболевание дебютирует преимущественно в раннем детском возрасте, характеризуется прогрессирующими неврологическими расстройствами (утратой ранее приобретенных психомоторных навыков, мышечной гипотонией, мозжечковыми и экстрапирамидными расстройствами, судорогами), лактат-ацидозом и характерными нейрорадиологическими изменениями при магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга [11, 17, 18]. Начало заболевания приходится на первые годы жизни, в редких случаях дебют основных неврологических нарушений происходит в подростковый период [16]. В большинстве случаев неврологические расстройства появляются постепенно, в редких случаях — остро. При манифестации заболевания на 1-ом году жизни происходит утрата ранее приобретенных психомоторных навыков, развивается диффузная мышечная гипотония, появляются нарушения вскармливания (слабость сосания, нарушения глотания, отказ от еды, необъяснимые рвоты), повышенная возбудимость или сонливость, беспричинный крик, эпилептические судороги, преимущественно миоклонического характера. При начале заболевания на 2-ом году жизни ведущими синдромами являются задержка двигательного развития, мозжечковые расстройства, больные дети начинают постепенно утрачивать ранее приобретенные навыки. В последующем присоединяются генерализованные эпилептические приступы, часто развиваются дыхательные расстройства (эпизоды гипер- или апноэ, особенно во время инфекционных заболеваний, стридорозное дыхание), наружная офтальмоплегия,

спонтанный нистагм, бульбарный синдром и экстрапиримидные расстройства в виде дистонии и хореоформных гиперкинезов [14, 16]. Течение синдрома Ли неуклонно прогрессирует, в некоторых случаях заболевание протекает волнообразно, эпизоды ухудшения состояния совпадают с течением инфекционных заболеваний [11, 17].

Для подтверждения данных митохондриальных заболеваний больным необходимы консультация врача-генетика и проведение молекулярно-генетического обследования.

На сегодняшний день этиотропное лечение митохондриальных болезней отсутствует. В плане этиотропного лечения сейчас проводятся экспериментальные работы по экстракорпоральному (*in vitro*) оплодотворению с использованием переноса ядра оплодотворенной яйцеклетки в безъядерную цитоплазму другой яйцеклетки с нормально функционирующими митохондриями (замена ядра) [19]. Проводится патогенетическое и симптоматическое лечение. Терапия осуществляется энерготропными препаратами, к которым относят: кофакторы энергообмена (витамины группы В, РР, L-карнитин), антиоксиданты (витамины С, Е), вещества, переносящие электроны (коэнзим Q, цитохром С, янтарная кислота). В лечении очень важны соблюдение диеты, режима дозированных нагрузок и медикаментозная коррекция неотложных состояний [1, 16].

В настоящей работе представлены три клинических наблюдения больных митохондриальными заболеваниями.

Клинический случай 1. Больной К., 3 месяца. Из анамнеза жизни известно, что проводилось ЭКО (донорская яйцеклетка) и имелась угроза прерывания в течение всей беременности. С 1,5 месяцев жалобы на снижение мышечного тонуса в руках, снижение объема спонтанных движений, затем присоединилось снижение мышечного тонуса в ногах и беспокойство при выкладывании на живот. С 2 месяцев установка головы влево, поперхивание при кормлении. Первый острый эпизод в 3 месяца, когда на фоне плача отмечен эпизод апноэ, потеря сознания, после шумное дыхание. На следующий день приступ повторился. Госпитализирован в Нижегородскую детскую областную больницу (НОДКБ) с отрицательной динамикой – повторные приступы, отказ от еды, стонущее дыхание, беспокойство. При поступлении состояние тяжелое, спонтанная активность отсутствует, мышечный тонус снижен до атонии, сухожильные рефлексы не вызываются. Глотательный, небный и глоточный рефлексы снижены. Взгляд фиксирует, следит кратковременно. Выявлено повышение уровня лактата до 8,2 ммоль/л, на МРТ головного мозга признаки атрофии лобно-теменных долей. Симметричные очаги в подкорковых ядрах. Было предположено наличие митохондриального заболевания. Молекулярно-генетическое тестирование выявило дефицит митохондриального комплекса 3, ген BCS1L, что подтверждает митохондриальное заболевание – синдром Лея

Клинический случай 2. Больной Е., 6 лет. Анамнез жизни: Ребенок от 1-ой беременности срочных родов. Масса при рождении 3960 г. Развитие по возрасту. С 3 лет локальный тик в виде миганий. В 6 лет резко возникло головокружение, косоглазие, дрожание в руках, пошатывание при ходьбе, снижение зрения на правый глаз. Перед этим отмечена сыпь по типу уплотнений в коже 5–6 элементов

(по типу пиодермии? Сохранялась в течение 2–3 недель). Лечение в стационаре НОДКБ. В неврологическом статусе – динамическая атаксия, неустойчивость в позе Ромберга, горизонтальный мелкокоразмашистый нистагм, левосторонний парез взора вверх. Диплопия при взгляде прямо. На глазном дне – краевой отек диска зрительного нерва справа. После лечения симптоматика купировалась полностью. Через 2 месяца на фоне полного здоровья внезапное затруднение зрения (пожаловался, стал падать, нарушение сознания). При осмотре состояние тяжелое. Уровень сознания – оглушение, в контакт не вступал. Менингеальные симптомы отрицательны. Диффузная мышечная гипотония. Сухожильные рефлексы высокие, справа выше, чем слева, симптом Бабинского справа, брюшные рефлексы угнетены. Легкая сглаженность левой носогубной складки. Горизонтальный нистагм. Через 2 дня пришел в сознание – появились аффективно-когнитивные нарушения (неадекватная улыбка, смех, мутизм). Через неделю присоединилась острая респираторная инфекция, на фоне которой возник третий острый эпизод. При осмотре выявлялись бульбарные нарушения, гиперсаливация. Тетраплегия, вертикальный нистагм, парез взора влево. При переводе состояние стабильное, глотает самостоятельно, исчез парез взора, уменьшились проявления вертикального нистагма, значительно уменьшились аффективно когнитивные нарушения, начал выполнять инструкции, появились движения в конечностях, повороты головы. При выписке сохраняется глубокий тетрапарез с низким тонусом и высокими рефлексами. Проведено МРТ с контрастированием, выявлена картина ишемического коркового инфаркта в затылочной доле правой гемисферы мозга на фоне диффузного демиелинизирующего заболевания.

Таким образом, у больного Е. повторные ОНМК в бассейне вертебро-базиллярной системы с развитием спастического тетрапареза, мутизма, аффективно-когнитивных нарушений, бульбарных нарушений не уточненного генеза, возможно, аутоиммунного. Молекулярно-генетическое исследование выявило мутацию гена A 3243 G, что подтверждает наличие митохондриального заболевания – MELAS синдрома.

Клинический случай 3. Больная К., 12 лет. Из анамнеза жизни известно, что ребенок от нормально протекающей 3-ей беременности. С рождения отставала в физическом развитии. С 6 лет снижение аппетита, периодическая рвота, снижение веса. С 8 лет жалобы на тремор рук. Первый клинически манифестный эпизод развился в 12 лет, когда на фоне ОРВИ с высокой температурой появилась рвота «кофейной гущей», нарушение зрения, парадоксальное дыхание. Несмотря на лечение, состояние прогрессивно ухудшалось, возникло угнетение и спутанность сознания, аритмичное дыхание. Повторный эпизод через 3 месяца. В неврологическом статусе: двусторонний птоз, больше слева. Горизонтальный нистагм с двух сторон. Малоактивна, сама не ходит. Мышцы гипотрофичны. Пальценосовую и коленопяточную пробы выполняет неуверенно. Рефлексы снижены с обеих сторон. При обследовании выявлен лактат-ацидоз с колебаниями от 2,98 до 6,25 ммоль/л, гипергликемия до 30 ммоль/л. По результатам МРТ головного мозга выставлен диагноз острого рассеянного диссеминированного энцефаломиелита.

Генетическое обследование выявило мутацию мтДНК del 49/77 рп, что подтверждает диагноз митохондриального заболевания – синдром Кернса-Сейра.

Все синдромы свидетельствуют о митохондриальной патологии у детей, дебют которой произошел с поражением нервной и мышечной систем, изменением показателей лактата крови. Разная тяжесть генетического дефекта обусловила разный возрастной дебют заболеваний. В первом случае это ранний дебют и клинические проявления с первых дней жизни, а в последнем описанном случае тяжесть дефекта была не так значительна и организм ребенка находился в компенсированном состоянии в течение 12 лет, до развития острого эпизода с постепенным нарастанием тяжести клинических проявлений.

Диагноз митохондриального заболевания является одним из самых трудных в детской неврологии. Ранний дебют, полиморфизм клинических проявлений, обязательное поражение нервной и мышечной тканей, волнообразное течение с хорошей динамикой восстановления позволяют лишь заподозрить митохондриальную патологию у ребенка, но окончательно подтвердить диагноз можно только проведя молекулярно-генетическое обследование. Подтвержденный диагноз позволяет выявить носителя данной патологии в семье и использовать методы пренатальной диагностики при последующих беременностях.

В рассмотренных клинических наблюдениях представлена клиническая семиотика больных митохондриальными заболеваниями. Особое внимание уделено начальным проявлениям, что имеет особое значение для практикующего врача.

ЛИТЕРАТУРА

1. Педиатрия: национальное руководство: в 2 т. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. Т. 1. С. 231-260
Pediatrica: nacional'noe rukovodstvo: v 2 t. M.: GEOTAR-Media, 2009. T. 1. S. 231-260
2. Elliott H.R., Samuels D.C., Eden J.A., Relton C.L., Chinnery P.F. Pathogenic mitochondrial DNA mutations are common in the general population. *American journal of human genetics*. 2008. August. № 83 (2). P. 254-260.
3. Загоскин П.П., Хватова Е.М. Митохондриальные болезни – новая отрасль современной медицины. *Вопросы медицинской химии*. 2002. Т. 48. С. 321-336.
Zagoskin P.P., Xvatova E.M. Mitochondrial'nye bolesni – novaya otrasl' sovremennoj mediciny. Voprosy medicinskoj ximii. 2002. T. 48. S. 321-336.
4. Finsterer J. Hematological manifestations of primary mitochondrial disorders. *Acta haematologica*. 2007. № 118 (2). P. 88–98.
5. Pavlakis S.G., Phillips P.C., DiMauro S., De Vivo D.C., Rowland L.P. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: a distinctive clinical syndrome. *Annals of neurology*. October 1984. № 16 (4). P. 481-488
6. Hirano M., Pavlakis S.G. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS): current concepts. *Journal of child neurology*. 1994. January. № 9 (1). P. 4-13.
7. Berardo A., Musumeci O., Toscano A. Cardiological manifestation of mitochondrial respiratory chain disorders. *Acta myologica*. 2011. July. № 30 (1). P. 9–15.
8. Пизова Н. В. Инсульты при митохондриальных заболеваниях. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012. № 2. С. 73-78.
Pizova N.V. Insul'ty pri mitokhondrial'nyx zabolevaniyax. Nevrologia, nejropsichiatriya, psixosomatika. 2012. №2. S. 73-78.
9. Пономаренко Е.Н., Кушнир Г.М., Новиков Н.Ю. Клинический случай митохондриальной энцефаломииопатии (Синдром Кернса-Сейра). *Международный неврологический журнал*. 2012. № 1 (47).
Ponomarenko E.N., Kyshnir G.M., Novikov N.Yu. Klinicheskij slychaj mitokhondrial'noj e'ncefalomiiopatii (Sindrom Kernsa-Sejra). Mezhdynarodnyj neurologicheskij zhurnal. 2012. № 1 (47).
10. Boles R.G., Roe T., Senadheera D., Mahnovski V., Wong L.J. Mitochondrial DNA deletion with Kearns - Sayre syndrome in a child with Addison disease. *European journal of pediatrics*. 1998. August. № 157 (8). P. 643-647.
11. Темин П. А., Казанцева Л.З. Наследственные нарушения нервнопсихического развития детей. М.: Медицина, 2001. С. 80-116, С. 130-133.
Temin P.A., Kazanceva L.Z. Nasledstvennyye narusheniya nervnopsixicheskogo razvitiya detej. M.: Medicina, 2001. S. 80-116, S. 130-133.
12. Tengan C.H., Kiyomoto B.H., Rocha M.S., Tavares V.L., Gabbai A.A., Moraes C.T. Mitochondrial encephalomyopathy and hypoparathyroidism associated with a duplication and a deletion of mitochondrial deoxyribonucleic acid. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1998. January. № 83 (1). P. 125-129.
13. Artuch R., Pavia C., Playan A., Vilaseca M.A., Colomer J., Valls C., Rissech M., Gonzalez M.A., Pou A., Briones P., Montoya J., Pineda M. Multiple endocrine involvement in two pediatric patients with Kearns-Sayre syndrome. *Hormone research*. 1998. № 50 (2). P. 99-104.
14. Цыганкова П.Г., Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Пичкур Н.А., Ильина Е.С., Николаева Е.А. и др. Синдром Ли, обусловленный мутациями в гене SURF1: клинические и молекулярно-генетические особенности. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2010. № 1. С. 25-32.
Tsygankova P.G., Mixailova S.V., Zaxarova E.Yu., Pichkur N.A, Il'ina E.S., Nikolaeva E.A. i dr. Sindrom Li, obuslovlennyj mutაციями v gene SURF1: klinicheskie i molekulyarno-geneticheskie osobennosti. Zhurnal neurologii i psixiatrii. 2010. № 1. S. 25-32.
15. Leigh D. Subacute necrotizing encephalomyelopathy in an infant. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1951. August. № 14 (3). P. 216–221.
16. Сухоруков В.С. Очерки митохондриальной патологии. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2011. С. 60-68, С. 165-176.
Suxorukov V.S. Oчерki mitokhondrial'noj patologii. M.: ID «MEDPRAKTIKA-M», 2011. S. 60-68, S. 165-176.
17. Фениchel Джеральд М. Педиатрическая неврология. Основы клинической диагностики: пер. с англ. М.: Медицина, 2004. С. 224-225.
Fenichel Dzheral'd M. Pediatricheskaya neurologia. Osnovy klinicheskij diagnostiki: per. S angl. M.: Medicina, 2004. S. 224-225.
18. Rahman S., Blok R., Dahl H.H., Danks D.M., Kirby D.M., Chow C.W. Leigh et al. syndrome: clinical features and biochemical and DNA abnormalities. *Annals of neurology*. 1996. March. № 39 (3). P. 343–351.
19. Craven L., Tuppen H.A., Greggains G.D., Harbottle S.J., Murphy J.L., Cree L.M. et al. Pronuclear transfer in human embryos to prevent transmission of mitochondrial DNA disease. *Nature*. 2010 May 6. № 465 (7294). P. 82-85