

Гастроинтестинальные нарушения при полисистемной митохондриальной недостаточности

В.С. Сухоруков

Gastrointestinal disorders in polysystemic mitochondrial insufficiency

V.S. Sukhorukov

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии

В обзоре освещены современные представления о роли митохондриальной дисфункции в развитии патологических состояний различных отделов желудочно-кишечного тракта. Примерно у 15% больных с первичными расстройствами клеточного энергообмена (синдромы Пирсона, Кернса—Сейра и др.) в клиническом симптомокомплексе имеются проявления гастроинтестинальных нарушений, описания которых подробно приводятся. Особое внимание обращено на такое заболевание, как нейрогастроинтестинальная энцефалопатия, генез которой связан с делециями митохондриальной ДНК и дефектом ядерного гена тимидинфосфорилазы.

Ключевые слова: дети, болезни желудочно-кишечного тракта, митохондриальные болезни, синдром Пирсона (Pearson), синдром Кернса—Сейра (Kearns—Sayre), синдром MELAS, хроническая наружная офтальмоплегия, нейрогастроинтестинальная энцефалопатия.

The review covers the present views on the role of mitochondrial dysfunction in the development of abnormalities of different gastrointestinal tract portions. The manifestations of gastrointestinal disorders that are described in detail are available in the clinical symptom complex in about 15% of patients with primary cell energy metabolic disturbances (Pearson's syndrome, Kearns—Sayre syndrome, etc.). Particular emphasis is laid on a disease, such as neurogastrointestinal encephalopathy, the genesis of which is associated with mitochondrial DNA deletions and thymidine phosphorylase karyogene defect.

Key words: children, gastrointestinal diseases, mitochondrial diseases, Pearson's syndrome, Kearns—Sayre syndrome, MELAS syndrome, chronic ophthalmoplegia externa, neurogastrointestinal encephalopathy.

В последней четверти XX столетия появились представления о новом классе болезней, в основе которых лежат генетические, структурные и функциональные нарушения митохондрий — универсальных клеточных органелл, выполняющих большое число жизненно важных функций, но, в первую очередь, известных в качестве энерготрансформирующих систем. Благодаря широкомасштабным исследованиям специалистов из самых разных областей медицины понятие «митохондриальные болезни» стало почти классическим [1—5].

Высочайшая энергозависимость нервной и поперечнополосатой мышечной тканей обусловила то, что на первый план в клинических описаниях этих заболеваний вышли нарушения нервной системы, органов чувств, скелетных мышц и сердца. Однако все большее число исследований выявляет значительно более широкий спектр поражений при полисистемной митохондриальной недостаточности. В первую очередь среди них отмечают па-

тологические изменения почек и мочевыводящих органов, эндокринных желез, крови и печени.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта в первые годы развития учения о митохондриальных болезнях обращали на себя не очень большое внимание соответствующих специалистов. Однако в последнее время ситуация стала заметно меняться: гастроэнтерологи заинтересовались возможными дизэнергетическими звеньями патогенеза болезней пищеварительного тракта, а клинические описания синдромов, сопровождающих мутации генов, ответственных за митохондриальные белки, все чаще включают в себя гастроэнтерологические нарушения.

Гастроинтестинальные проявления митохондриальных болезней до сих пор плохо выявляются, отчасти из-за трудностей диагностики, отчасти из-за малого знакомства большинства врачей с соответствующей информацией. Клиническая картина многообразна и имеет множество масок. Гастроскопия и колоноскопия часто выявляют неспецифические изменения. Сплошь и рядом только случайные биохимические или морфологические находки наводят на мысль о системной митохондриальной недостаточности.

© В.С. Сухоруков, 2008

Ros Vestn Perinatol Pediat 2008; 5:43–47

Адрес для корреспонденции: 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Если суммировать все основные проявления гастроэнтерологических дисфункций при митохондриальных болезнях, то их можно разделить на две группы: относительно часто встречающиеся и более редкие [6, 7]. К сравнительно частым проявлениям относятся дисфагия, гепатопатия, стеатоз печени, печеночная недостаточность, диарея из-за атрофии ворсин тонкого кишечника. Реже описываются парадонтоз, повторная, иногда индуцируемая рвота, рецидивирующий панкреатит с недостаточностью экзокринной секреции поджелудочной железы, нарушения моторики различных отделов желудочно-кишечного тракта, гастропарез, прогрессирующая интестинальная псевдообструкция, абдоминальные боли, мальабсорбция с прогрессирующим нарушением питания.

Одними из первых упоминаний такого рода были следующие:

описание панкреатической дисфункции в качестве обязательного признака при синдроме Пирсона, в качестве факультативного нарушения при синдроме Кернса—Сейра;

факультативно проявляющаяся интестинальная псевдообструкция при митохондриальной энцефалопатии с лактат-ацидозом и инсультоподобными эпизодами (синдром MELAS);

облигатные нарушения пищеварения при митохондриальной нейрогастроинтестинальной энцефалопатии (синдром MNGIE).

При синдроме Пирсона [8], включающем в себя, помимо нарушения экзокринной функции поджелудочной железы, патологические изменения со стороны крови (сидеробластную анемию, тромбоцитопению, нейтропению), могут иметь место печеночная дисфункция и почечный синдром Фанкони. Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта включают нарушения перистальтики, рвоту, гастропарез и псевдообструкцию кишечника. Одним из важных патологических признаков, выявляемых при аутопсии, являются атрофия ацинусов и фиброз поджелудочной железы (при этом уменьшается также общий объем островков Лангерганса) [9]. Клинически синдром развивается очень быстро и сравнительно злокачественно: до 3 лет доживают 38% детей. Многие умирают в течение первых 3 мес жизни, в основном из-за присоединившегося поражения печени [10, 11].

Одной из удивительных особенностей синдрома Пирсона является возможность необычной клинической динамики заболевания — после наступающего иногда периода относительного выздоровления следует развитие симптомокомплекса, характерного для синдрома Кернса—Сейра [12—14]. Механизмы такой трансформации неясны, но нет никаких сомнений в том, что во многом

они определяются генетическим сходством обоих заболеваний — причиной являются крупные делеции митохондриальной ДНК. Очевидно, фенотипическое проявление этих, локализованных во всех тканях мутаций зависит от гетерохронных процессов, имеющих пики экспрессивности на разных стадиях онтогенеза. По одной из гипотез, подавление гематологических проявлений синдрома Пирсона в первые месяцы жизни может объясняться сильным давлением внутриутробного элиминирующего отбора в быстропролиферирующей кроветворной ткани [15]. Трудно сказать, можно ли таким образом объяснить многие другие феномены, присущие данному синдрому, например, атрофию и склероз панкреатических элементов. Правда, постнатальное развитие поджелудочной железы сопровождается, несомненно, большей пролиферативной активностью этого, эпителиального в своей основе, органа, чем таковая нервных или мышечных элементов, поражение которых лежит в основе синдрома Кернса—Сейра.

Примечательно, что, как уже было отмечено, гастроэнтерологические нарушения довольно давно наблюдались и при синдроме Кернса—Сейра, впервые описанном в 1958 г. под названием «пигментный ретинит, наружная офтальмоплегия, полная блокада сердца». Так, еще в 1984 г. появилось указание на то, что у 15% больных этим заболеванием нарушен процесс глотания [16]. Позже был получен ряд данных, подтвердивших вероятность развития при синдроме Кернса—Сейра нарушений перистальтики глотки и пищевода, дисфагии, крикофарингеальной ахалазии [17, 18]. Дисфагия может при этом быть настолько выраженной, что приводит к существенной потере массы, требующей медицинской коррекции, вплоть до парентерального питания. Тот факт, что некоторые больные с синдромом Кернса—Сейра умирают от аспирационной пневмонии, является доводом в пользу тщательной проверки функций глотки и пищевода у всех пациентов с этим диагнозом [19].

Нужно отметить, что сходные нарушения пищеварительного тракта отмечены и при родственном синдроме Кернса—Сейра синдроме хронической прогрессирующей наружной офтальмоплегии (СРЕО), также вызываемом крупными делециями митохондриальной ДНК [20—22]. Патогенетически вышеописанные нарушения могут быть связаны с дисфункцией как центральных механизмов регуляции, так и мышечных элементов стенки пищеварительного тракта.

Гастроинтестинальные нарушения при синдроме MELAS выражаются, в первую очередь, в хронической диарее, которая имеет место у 65—70% больных [23]. Кроме того, имеются описания симптомов псевдообструкции при синдроме MELAS.

Примечательно, что они могут успешно купироваться на фоне энерготропной терапии, включающей применение L-карнитина и витаминов группы B [24, 25].

Наконец, одним из наиболее ярких гастроэнтерологических заболеваний митохондриального генеза является митохондриальная нейрогастроинтестинальная энцефалопатия (синдром MNGIE) [26]. Указанный синдром первоначально обозначался как синдром OGIMD (окулогastroинтестинальная мышечная дистрофия) [27], синдром POLIP (полинейропатия, офтальмоплегия, лейкоэнцефалопатия и интестинальная псевдообструкция) [28] и синдром МЕРОР (митохондриальная энцефаломиопатия, сенсомоторная полинейропатия, офтальмоплегия и псевдообструкция) [29].

Это аутосомно-рецессивное заболевание вызвано мутацией гена фосфорилазы тимидина [30—32] и при этом характеризуется наличием делеций митохондриальной ДНК. Некоторые авторы предполагают возможность аутосомно-доминантного наследования заболевания [33], связанного с делециями митохондриальной ДНК. Однако речь в данном случае скорее идет все-таки о каком-то другом, хотя и клинически сходном синдроме. Мутация ядерного гена тимидинфосфорилазы приводит к гипертимидинемии, дефициту эндонуклеазы и, предположительно, к преимущественному повреждению митохондриального генома [34].

Это устоявшееся в течение последних лет представление о патогенезе синдрома было, однако, поколеблено недавним наблюдением японских авторов [35], которые представили описание больной с синдромом MNGIE и ее матери. При этом, несмотря на то что последняя была клинически здорова, у нее была определена та же самая, причем гомозиготная, мутация гена тимидинфосфорилазы. Дополнительное изучение этими авторами 145 здоровых добровольцев позволило выявить примерно у 3% из них такую же гомозиготную ядерную мутацию, а 30% из них были гетерозиготны по данной мутации. Причем даже у гомозигот отмечалась лишь тенденция к снижению активности тимидинфосфорилазы, не влияющая значительно на состояние здоровья. В связи с этим авторы высказали предположение, что указанная ядерная мутация не является единственной и обязательной причиной развития заболевания. Они предположили, что наличие ядерной мутации реализуется лишь в сочетании с делециями митохондриальной ДНК и что заболевание можно считать аутосомно-рецессивным с очень низкой пенетрантностью.

Н. Yavuz и соавт. сообщили, что у больных с синдромом MNGIE после проведения перитонеального диализа существенно уменьшилась выраженность кахексии и гастроэнтерологических

симптомов, однако не изменился уровень тимидина и дезоксиуридина. Это также свидетельствует о том, что нарушение баланса нуклеозидов, по-видимому, не является единственной причиной заболевания [36].

Высказано предположение, что мутация гена тимидинфосфорилазы активно сказывается на работе нейронов автономной нервной системы [37], что, конечно, может служить объяснением фактов нарушения моторики (включая диарею и псевдообструктивный синдром), имеющих место у большинства больных с этим заболеванием [38]. Благодаря вышеприведенным результатам работы Y. Kumagai и соавт. [35], мы должны, видимо, говорить как минимум о сочетании ядерной и митохондриальных мутаций при синдроме MNGIE.

В различных работах выявлены признаки повреждения нейронов внутрикишечных нервных сплетений при митохондриальной нейрогастроинтестинальной энцефалопатии: вакуолизация [39], нейрональная дегенерация с фиброзом автономных ганглиев [28], аномалии митохондрий и появление мегамитохондрий [40]. Кроме того, высказываются предположения о том, что дефекты могут иметь место и во внекишечно расположенных нейронах автономной нервной системы, в частности в блуждающем нерве [41].

Клинически синдром митохондриальной нейрогастроинтестинальной энцефалопатии дебютирует между вторым и пятым десятилетием жизни. Симптомокомплекс характеризуется птозом, наружной прогрессирующей офтальмоплексией и нарушениями моторики желудочно-кишечного тракта. В биоптатах скелетных мышц определяются общепризнанные маркеры полисистемной митохондриальной недостаточности, так называемые «рваные» красные волокна (RRF) и ультраструктурные изменения митохондрий. Часто наблюдаются синдром кишечной псевдообструкции и мальабсорбция, приводящая к хроническому нарушению питания. Дополнительно могут определяться признаки лейкоэнцефалопатии, снижение массы, периферическая нейропатия и миопатия [42].

В то же время клинический полиморфизм этого редкого заболевания бывает очень выраженным, что может приводить к гиподиагностике синдрома. Так, А. Walia и соавт. из Индии [43] наблюдали больного, заболевание у которого дебютировало с младенчества в виде упорных запоров. Стул у ребенка отмечался 1 раз в 3—4 дня после клизмы или других медицинских вмешательств. Иногда имело место вздутие живота или приступы абдоминальных болей неопределенной локализации, но при этом истинной непроходимости не было. С 8-летнего возраста появились генерализованные миоклонические судороги, а с 9 лет — рвота после при-

ема пищи. В возрасте 12 лет ему была произведена ректальная биопсия, и в нейронах внутрикишечных ганглиев были обнаружены аномальные митохондрии, что впервые позволило заподозрить наличие митохондриального синдрома. Дальнейшее обследование подтвердило наличие у ребенка синдрома митохондриальной нейрогастроинтестинальной энцефалопатии, хотя некоторые характерные клинические его признаки (птоз, офтальмоплегия) так и не проявились.

Накопление данных свидетельствует о том, что не только вышеописанные митохондриальные заболевания могут сопровождаться нарушениями функций желудочно-кишечного тракта. В целом, примерно у 15% больных с первичными нарушениями клеточного энергообмена в клиническом симптомокомплексе имеются проявления гастроинтестинальных нарушений [2, 44]. Приведем некоторые примеры.

Так, сообщается о наличии рвоты и дисфагии при подострой некротизирующей энцефаломииопатии Лея [45—47], связанной с ядерной мутацией гена одной из субъединиц IV дыхательного комплекса.

Признаки выраженной кишечной псевдообструкции были выявлены у пациента с крупной делецией митохондриальной ДНК, выраженной энцефалопатией и тяжелой кардиомиопатией [48].

Описано заболевание, связанное с мутациями митохондриальной ДНК, проявляющееся мозжечковой атаксией и сенсонейральной глухотой, которое дебютирует с хронической диареей и атрофии ворсин кишечника [49].

При синдроме миоклонус-эпилепсии с «рваными» красными волокнами в скелетных мышцах (MERRF) возможно развитие кишечной псевдообструкции и стеатозного гепатита [7].

ЛИТЕРАТУРА

1. Luft R. The development of mitochondrial medicine. Proc Natl Acad Sci USA 1994; 91: 19: 8731—8738.
2. Chinnery P.F., Turnbull D.M. Mitochondrial medicine. Q J Med 1997; 90: 657—667.
3. Scheffler L.E. A century of mitochondrial research: achievements and perspectives. Mitochondrion 2001; 1: 1: 3—31.
4. Сухоруков В.С. Нарушения клеточного энергообмена у детей. Рос вестн перинатол и педиат 2002; 47: 5: 44—50.
5. Сухоруков В.С. Врожденные дисфункции митохондриальных ферментов и их роль в формировании тканевой гипоксии и связанных с ней патологических состояний. В кн.: Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты. Под ред. Л.Д. Лукьяновой, И.Б. Ушакова. М: Истоки 2004; 439—455.
6. Gillis L.A., Sokol R.J. Gastrointestinal manifestations of mitochondrial disease. Gastroenterol Clin North Am 2003; 32: 789—817.

Наконец, приведем описание заболевания, проявляющегося с рождения у детей тяжелыми идиопатическими нарушениями функций верхних отделов пищеварительного тракта и кишечной моторики и связанного с изменениями окислительного фосфорилирования [50]. Динамика заболевания характеризуется усилением вышеуказанных нарушений и присоединением признаков поражения нервной системы (температурная нестабильность, гипотония, судороги). При лабораторном исследовании были выявлены гистохимические доказательства нарушений функций различных комплексов дыхательной цепи, хотя известные мутации, вызывающие митохондриальные болезни (включая митохондриальную нейрогастроинтестинальную энцефалопатию), не были обнаружены.

Таким образом, подводя итоги начальному этапу становления медицинских представлений о значении митохондриальных нарушений в развитии болезней желудочно-кишечного тракта, можно отметить, что количество доказательств существенности этой роли в научной литературе неуклонно растет. Причем в настоящем обзоре мы не останавливались на таком актуальном и заслуживающем отдельной публикации разделе, как болезни печени. На основании данных, рассмотренных в настоящей статье, видно, что давно назрела необходимость объединения усилий гастроэнтерологов и специалистов, занимающихся митохондриальными болезнями. Эти усилия должны быть направлены как на изучение дизэнергетических основ нарушений деятельности пищеварительной системы, так и на анализ гастроэнтерологических проявлений заболеваний, связанных с нарушениями клеточного энергообмена. Внимания требуют новые диагностические подходы как клинические, так и лабораторные, а также новые способы лечения.

7. Finsterer J. Overview on visceral manifestations of mitochondrial disorders. Netherlands J Med 2006; 64: 3: 61—71.
8. Pearson H.S., Lobel J.S., Kocoshis S.A. et al. A new syndrome of refractory sideroblastic anemia with vacuolization of marrow precursors and exocrine pancreatic dysfunction. J Pediat 1979; 95: 976—984.
9. Morikawa Y., Matsuura N., Kakudo K. et al. Pearsons marrow pancreas syndrome—A histological and genetic study. Virchows archiv pathological anatomy and histopathology 1993; 423: 3: 227—231.
10. Stoddard R.A., McCurnin D.C., Shultenover S.J. et al. Syndrome of refractory sideroblastic anemia with vacuolization of marrow precursors and exocrine pancreatic dysfunction presenting in the neonate. J Pediat 1981; 99: 2: 259—261.
11. Rotig A., Cornier V., Blanche S. et al. Pearson's marrow-pancreas syndrome. A multisystem mitochondrial disorder in infancy. J Clin Invest 1990; 86: 1601—1608.
12. McShane M.A., Hammans S.R., Sweeney M. et al. Pearson syndrome and mitochondrial encephalomyopathy in a patient with a deletion of mtDNA. Am J Hum Genet 1991; 48: 39—42.

13. Blatt J., Katerji A., Barmada M. et al. Pancytopenia and vacuolation of marrow precursors associated with necrotizing encephalopathy. *Br J Haematol* 1994; 86: 1: 207—209.
14. Rotig A., Bourgeron T., Chretien D. et al. Spectrum of mitochondrial DNA rearrangements in the Pearson marrow-pancreas syndrome. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 1327—1330.
15. Васильев В.Б. Генетические основы митохондриальных болезней. Ст-Петербург: Нестор-История 2006; 146.
16. Bril V., Rewcastle N.B., Humphrey J. Oculoskeletal myopathy with abnormal mitochondria. *Can J Neurol Sci* 1984; 11: 3: 390—394.
17. Shaker R., Kupla J.I., Kidder T.M. et al. Manometric characteristics of cervical dysphagia in a patient with the Kearns-Sayre syndrome. *Gastroenterology* 1992; 103: 4: 1328—1331.
18. Kornblum C., Broicher R., Walther E. et al. Cricopharyngeal achalasia is a common cause of dysphagia in patients with mtDNA deletions. *Neurology* 2001; 56: 1409—1412.
19. Klopstock T., Jaksch M., Gasser T. Age and cause of death in mitochondrial diseases. *Neurology* 1999; 53: 855—857.
20. Alusi G.H., Grant W.E., Quiney R.E. Oculopharyngeal myopathy with sensorineural hearing loss. *J Laryngol Otol* 1996; 110: 567—569.
21. Cottrell D.A., Ince P.G., Blakely E.L. et al. Neuropathological and histochemical changes in a multiple mitochondrial DNA deletion disorder. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000; 59: 7: 621—627.
22. Spagnolo M., Tomelleri G., Vattermi G. et al. A new mutation in the mitochondrial tRNA(Ala) gene in a patient with ophthalmoplegia and dysphagia. *Neuromuscular Disorders* 2001; 11: 5: 481—484.
23. Yamamoto M., Sato T., Anno M. et al. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes with recurrent abdominal symptoms and coenzyme Q₁₀ administration. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1987; 50: 1475—1481.
24. Shimotake T., Furukawa T., Katsuhiko I. et al. Familial occurrence of intestinal obstruction in children with the syndrome of mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS). *J Pediatr Surg* 1998; 33: 1837—1839.
25. Garcia-Velasco A., Gómez-Escalonilla C., Guerra-Vales J.M. et al. Intestinal pseudo-obstruction and urinary retention: cardinal features of a mitochondrial DNA-related disease. *J Intern Med* 2003; 253: 3: 381—385.
26. Hirano M., Pavlakis S.G. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS): current concepts. *J Child Neurol* 1994; 9: 4—13.
27. Steiner I., Steinberg A., Argov Z. et al. Familial progressive neuronal disease and chronic idiopathic pseudo-obstruction. *Neurology* 1987; 37: 1046—1050.
28. Simon L.T., Horoupian D.S., Dorfman L.J. et al. Polyneuropathy, ophthalmoplegia, leukoencephalopathy, and intestinal pseudo-obstruction: POLIP syndrome. *Ann Neurol* 1990; 28: 3: 349—360.
29. Rowland L.P. Progressive external ophthalmoplegia and ocular myopathies. In: L.P. Rowland, S. DiMauro. *Handbook of clinical neurology*. Amsterdam: Elsevier Science 1992; 18: 287—329.
30. Verma A., Piccoli D.A., Bonilla E. et al. A novel mitochondrial G8313A mutation associated with prominent initial gastrointestinal symptoms and progressive encephaloneuropathy. *Pediatr Res* 1997; 42: 4: 448—454.
31. Nishino I., Spinazzola A., Hirano M. Thymidine phosphorylase gene mutations in MNGIE, a human mitochondrial disorder. *Science* 1999; 283: 689—692.
32. Nishino I., Spinazzola A., Papadimitriou A. et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy: an autosomal recessive disorder due to thymidine phosphorylase mutations. *Ann Neurol* 2000; 47: 792—800.
33. Zeviani M., Servidei S., Gellera C. et al. An autosomal dominant disorder with multiple deletions of mitochondrial DNA starting at the D-loop region. *Nature* 1989; 339: 309—311.
34. Nishigaki Y., Marti R., Copeland W.C., Hirano M. Site-specific somatic mitochondrial DNA point mutations in patients with thymidine phosphorylase deficiency. *J Clin Invest* 2003; 111: 1913—1921.
35. Kumagai Y., Sugiura Y., Sugeno H. et al. Thymidine Phosphorylase Gene Mutation is not a Primary Cause of Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalomyopathy (MNGIE). *Intern Med* 2006; 45: 443—446.
36. Yavuz H., Özel A., Christensen M. Treatment of Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalomyopathy With Dialysis. *Arch Neurol* 2007; 64: 435—438.
37. Soykan I., Cetinkaya H., Erdem S. et al. Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalomyopathy: Diagnostic Features of Two Patients. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34: 4: 446—448.
38. Teitelbaum J.E., Berde C.B., Nurko S. et al. Diagnosis and management of MNGIE syndrome in children: case report and review of the literature. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: 3: 377—383.
39. Krishnamurthy S., Schuffler M.D. Pathology of neuromuscular disorders of the small intestine and colon. *Gastroenterology* 1987; 93: 3: 610—639.
40. Perez-Atayde A.R., Fox V., Teitelbaum J.E. et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy: diagnosis by rectal biopsy. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 9: 1141—1147.
41. Chinnery P.F., Jones S., Sviland L. et al. Mitochondrial enteropathy: the primary pathology may not be within the gastrointestinal tract. *Gut* 2001; 48: 121—124.
42. Schmiedel J., Jackson S., Schafer J., Reichmann H. Mitochondrial cytopathies. *J Neurol* 2003; 250: 267—277.
43. Walia A., Thapa B.R., Kim V. Mitochondrial neuro-gastrointestinal encephalopathy syndrome. *Indian J Pediatr* 2006; 73: 12: 1112—1114.
44. Hom X.B., Lavine J.E. Gastrointestinal complications of mitochondrial disease. *Mitochondrion* 2004; 4: 601—607.
45. Pincus J.H. Subacute necrotizing encephalomyopathy (Leigh's disease): a consideration of clinical features and etiology. *Dev Med Child Neurol* 1972; 14: 87—101.
46. Miyabayashi S., Narisawa K., Iinuma K. et al. Cytochrome c oxidase deficiency in two siblings with Leigh encephalomyopathy. *Brain Dev* 1984; 6: 362—372.
47. Николаева Е.А., Яблонская М.И., Барсукова П.Г. и др. Болезнь Лея, обусловленная мутацией гена SURF1: диагностика и подходы к терапевтической коррекции. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2006; 2: 27—31.
48. Campos Y., Martin M.A., Caballero C. et al. Single large-scale mitochondrial DNA deletion in a patient with encephalopathy, cardiomyopathy, and prominent intestinal pseudo-obstruction. *Neuromuscul Disord* 2000; 10: 1: 56—58.
49. Cormier-Daire V., Bonnefont J.P., Rustin P. et al. Mitochondrial DNA rearrangements with onset as chronic diarrhea with villous atrophy. *J Pediatr* 1994; 124: 1: 63—70.
50. Chitkara D.K., Nurko S., Shoffner J.M. et al. Abnormalities in gastrointestinal motility are associated with diseases of oxidative phosphorylation in children. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 4: 871—877.

Поступила 11.05.08