

**МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ-
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ И ДИАГНОСТИКА**

Сайфутдинова С.Р.

*Центр развития профессиональной квалификации медицинских
Работников Доцент кафедры детской неврологии*

Мухамедова Г.Н.

*Ташкентская медицинская академия Кафедра Нормальной и патологической
физиологии, Ассистент кафедры патологическая физиология*

Сайфутдинова А.Н.

*Ташкентский педиатрический медицинский институт
Студентка лечебного факультета*

Аннотация: Проведен обзор литературы по патогенезу, клиническим проявлениям и диагностике митохондриальных заболеваний в неврологии за последние пять лет. Целью обзора является ознакомление широкого круга неврологов с современными исследованиями по митохондриальным дисфункциям, а также их клинической и лабораторной диагностике. Наиболее частыми клиническими проявлениями митохондриальных заболеваний в неврологии являются энцефаломиопатии, атаксии, судороги, аномалии органа зрения и слуха и другие нейродегенеративные заболевания. По мнению авторов, современная диагностика митохондриальных заболеваний проводится на основе сбора семейного анамнеза, клинических проявлений, лабораторных и молекулярно-генетических данных.

Ключевые слова: митохондриальный биогенез, невропатология, диагностика.

В последние годы в мировых биомедицинских исследованиях большое внимание уделяется заболеваниям, обусловленным различными повреждениями митохондрий[1]. Целью обзора литературы является ознакомление широкого круга неврологов с новыми данными по патогенезу, клинике и диагностике митохондриальных заболеваний в неврологии. Митохондриальные заболевания (МтЗ) – это группа патологических состояний, которая характеризуется внутриклеточной недостаточностью энергии из-за нарушений метаболических процессов в митохондриях и являются наиболее распространенной группой наследственных метаболических расстройств нервной системы. Наследуются МтЗ по материнской линии или возникают спорадически за счет структурных мутаций, дупликации, делеции или деплеции. В случае мутаций могут наблюдаться любые типы наследования. Они проявляются признаками поражения центральной и периферической нервной системы в ассоциации с повреждениями глаз, сердца,

печени, почек, сахарным диабетом и нейросенсорной тугоухостью. МтЗ у пациентов неуклонно прогрессируют со значительной заболеваемостью и преждевременной смертностью. В неврологии наиболее известными МтЗ являются болезнь Паркинсона (БП), болезнь Альцгеймера (БА), болезнь Гентингтона (БГ) и другие нейродегенеративные заболевания. По данным P.F. Chinnery, распространенность МтЗ составляет около 11.5 : 100 000 [2]. Поиск литературы проводился с использованием следующих ресурсов: Cochrane, Medline (Pubmed), Web of Science. Для написания обзора литературы мы

консультировались со специалистами в данной области. A. Eckert et al. [3] подчеркивают важную роль митохондрий и их внутренние связи с двумя главными патологическими особенностями, лежащими в основе БА: образованием амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубочков. Авторы суммируют доказательства и показывают, что β -амилоид и tau-протеин запускают митохондриальную дисфункцию за счет повреждения механизма оксидативного фосфорилирования, повышения продукции реактивных форм кислорода, изменения митохондриальной динамики и взаимодействия с митохондриальными протеинами. Формируется порочный круг, при котором происходит синергичное усугубление повреждений между tau-протеином и β -амилоидом. F.N. Niu et al. [4] исследовали упрощенные критерии МтЗ в виде счетной системы для пациентов в Китае. 78 пациентов с подозрением на митохондриальную энцефаломиопатию были оценены упрощенными критериями МтЗ и классифицированы на категории «возможный» (2-4), «вероятный» (5-7) и

«определенный» (≥ 8). Значительные различия наблюдались между счетом в группе митохондриальной энцефаломиопатии и группой другой миопатии. В энцефаломиопатии 73,5% пациентов имели счет выше 8, в то время как в группе другой миопатии, только 3,2% были в категории «определенный», подтверждая, что предложенные упрощенные критерии МтЗ имеют высокую чувствительность для диагностики митохондриальной

энцефаломиопатии в Китае. S. Saleem et al. [5] описали редкую форму МтЗ болезнь Fahr, которая характеризуется признаками поражения нервной системы, обусловленной кальцификацией базальных ганглиев и коры головного мозга. Диагностические критерии заболевания могут быть кратко представлены в виде билатеральной кальцификации базальных ганглиев, психических нарушений, прогрессирующей неврологической дисфункции, отсутствия биохимических отклонений и инфекции, травмы или интоксикации, а также значимого семейного анамнеза. Заболевание не

излечимо, но были представлены доказательства, что ранняя диагностика и лечение могут предотвратить процесс кальцификации и полностью восстановить психические функции. Члены семьи с известным семейным анамнезом болезни Fahr должны быть предварительно проконсультированы. D. Luque-Contreras et al. [6] провели исследования, чтобы определить, что первично оксидативный стресс и

метаболический синдром или БА. Авторы обнаружили, что оксидативные повреждения предшествуют началу клинических и патологических симптомов БА, включая накопление β -амилоида, формирование нейрофибриллярных клубочков, сосудистой дисфункции, метаболического синдрома и когнитивного спада. По данным С. Nogueira et al. [7], синдромы истощения (деплегия) мтДНК клинически гетерогенная группа расстройств с аутосомно-рецессивным наследованием, которые начинаются в раннем детстве и характеризуются уменьшением копий мтДНК в пораженных тканях и органах.

Выделяют 4 группы МтЗ: гепатоцеребральная, миопатическая, энцефаломиопатическая и нейрогастроинтестинальная. Авторы анализируют клинические фенотипы вместе с частотой, спектром мутаций и возможными идеями для улучшения диагностических стратегий. Известно, что точечные мутации в генах транспортной РНК (тРНК), а

именно А8344G, ответственны за почти 90% случаев MERRF. Типичные признаки MERRF включают миоклонии, генерализованную эпилепсию, мозжечковую атаксию или «рванные красные волокна» (RRF) при мышечной биопсии. P.J. Lorenzoni et al. [8] анализируют данные литературы по диагностическим критериям миоклонус-эпилепсии ассоциированной с «рванными красными волокнами» (MERRF) и проводят корреляции между ранней клинической манифестацией и патофизиологией процесса. R.J. Ramezani et P.W. Stacpoole [9] провели анализ расстройств сна на

примере 54 пациентов с МЗ, которые были оценены как имеющие расстройства сна.

По данным полисомнографии большинство исследуемых имели апноэ сна

центрального генеза и только 5 пациентов имели обструктивные апноэ сна. 24 пациента показали снижение вентиляции в ответ на гипоксию и/или гиперпноэ. Недостаточность клеточной энергии при МЗ представляется как апноэ сна центрального генеза и недостаточная вентиляция при гиперпноэ. M. Mancuso et al. [10] провели обзор литературы по диагностике наследственных форм мозжечковых атаксий в т.ч. атаксий ассоциированных с патологией митохондрий. Они рекомендуют обращать внимание на следующие этапы диагностики: 1. начало заболевания и его клиническое течение; 2. характерные признаки; 3. неврологические особенности с акцентом на признаки периферической нейропатии; 4. результаты нейровизуализации;

5. Лабораторные данные. F.G. De Felice et S.T. Ferreira [11] рассуждают, что растущее число доказательств общности патогенетических механизмов поддерживает интригующую клиническую и эпидемиологическую связь между БА и сахарным диабетом 2 типа (СД 2). Пациенты с СД 2 имеют значительный риск развития БА и наоборот. По мнению авторов, методы определения центрального и периферического воспаления как потенциальных медиаторов дисфункции головного мозга БА могут привести к улучшению эффективности лечения для этого широко распространенного

и тяжелого заболевания. K. Sofou et al. [12] представили мультицентровое исследование течения синдрома Leigh и предикторов выживания при нем. Синдром Leigh ассоциируется с первичной или вторичной дисфункцией митохондрий. Целью этого ретроспективного исследования было оценить естественный фенотипический и генотипический спектр признаков пациентов с синдромом Leigh, охарактеризовать клиническое течение и определить предикторы выживания в большой когорте пациентов. В исследовании приняло участие 8 центров, специализирующихся по МтЗ в Европе. Было включено 130 пациентов (78 мужчин и 52 женщин), у 77 из

которых были идентифицированы патогенные мутации. Средний возраст начала заболевания – 7 месяцев. Общие клинические признаки включали двигательные расстройства и аномалии со стороны глаз. Эпилептические судороги были у 40% пациентов. У 44% пациентов были острые осложнения, требующие госпитализации в течение 1 года. По данным авторов, наличие патологических знаков при рождении и анамнез эпилептических судорог был ассоциирован с высоким проявлением острых рецидивов и/или обострений. Повышение лактата в спинно-мозговой жидкости (СМЖ) значительно коррелировало с более тяжелым течением

болезни, характеризующимся ранним началом до 6 мес. жизни, острыми рецидивами и/или обострениями, а также вовлечением ствола мозга. 39% пациентов умерли к 21 году жизни, в среднем в возрасте 2,4 года жизни.

Заболевание, начатое до 6 мес. жизни, с явлениями недостаточности в развитии, повреждением ствола мозга при нейровизуализации и интенсивной терапией значительно коррелировало с плохой выживаемостью. Данные авторов помогают проследить анамнез пациентов с синдромом Leigh и идентифицировать новые предикторы заболевания при тяжелом течении и долгосрочный прогноз. Патогенез МтЗ складывается из генетически детерминированных нарушений метаболизма ядерного или митохондриального геномов, а также их взаимодействия. В случае БА первичными могут быть нарушения процессов окислительного фосфорилирования и накопления реактивных форм кислорода, а также метаболический синдром. Диагностика МтЗ должна предусматривать

тщательный сбор анамнеза, данных клинического осмотра, мышечной биопсии, определение типа мутации, результаты нейровизуализации и лабораторные данные. В ряде случаев МтЗ сопровождается расстройствами сна, что может привести к апноэ сна центрального генеза и недостаточной вентиляции при гиперпноэ. Важной представляется возможность предупреждения развития болезни Fahr для членов семьи с известным семейным анамнезом заболевания. Стандартный набор инструментальных и лабораторных данных для диагностики синдрома Leigh уточняет роль повышения лактата в СМЖ как предиктора более тяжелого течения процесса с ранним началом до 6 мес. жизни и неблагоприятным прогнозом.

Вновь была подтверждена высокая чувствительность упрощенных критериев европейской счетной системы для диагностики МтЗ в Китае.

Таким образом, для практикующего невролога в диагностике МтЗ остается важным сбор анамнеза, обнаружение характерных клинических признаков митохондриальных дисфункций в т.ч. с помощью европейской упрощенной счетной системы диагностики МтЗ, определение уровня лактата в СМЖ, ЭМГ после физической нагрузки. Самыми чувствительными и надежными критериями остаются анализ органических кислот в моче по J.A. Bralley et R.S. Lord [13] и молекулярно-генетические исследования геномов клетки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Mitochondrial and Y-chromosomal profile of the Kazakh population from East Kazakhstan/Tarlykov P.V., Zholdybayeva E.V., Akilzhanova A.R. et al.//Croat Med J. – 2013. - Feb; V. 54 (1). – P. 17-24.
2. Chinnery P.F. ku.ca.eltsacwen@yrennihc.kcirtap.
3. Eckert A., Schmitt K., Götz J. Mitochondrial dysfunction - the beginning of the end in Alzheimer's disease? Separate and synergistic modes of tau and amyloid- β toxicity//Alzheimer's Research & Therapy. – 2011. - May, V. 3. – P.15. Date: 05 May 2011.
4. Evaluation of a mitochondrial disease criteria scoring system on mitochondrial encephalomyopathy in Chinese patients/Niu F.N., Chang L.L., Meng F.Q. et al.//Int J Neurosci. – 2013. - Feb; V. 123(2). P. 93-98. doi: 10.3109/00207454.2012.732975. Epub 2012 Oct 30.
5. Fahr's syndrome: literature review of current evidence/Saleem S., Aslam H.M., Anwar M. et al.// Orphanet J Rare Dis. – 2013. – V. Oct 8. – P. 8-156. doi: 10.1186/1750- 1172-8-156. Review.
6. Oxidative stress and metabolic syndrome: cause or consequence of Alzheimer's disease?/ Luque-Contreras D., Carvajal K., Toral-Rios D. et al. // Oxid Med Cell Longev. - 2014; 2014:497802. doi: 10.1155/2014/497802. Epub 2014 Jan 20.
7. Syndromes associated with mitochondrial DNA depletion/ Nogueira C., Almeida L.S., Nesti C. et al.//Ital J Pediatr. – 2014. – V. Apr 3;40:34. doi: 10.1186/1824- 7288-40-34.
8. When should MERRF (myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers) be the diagnosis?/ Lorenzoni P.J., Scola R.H., Kay C.S. et al. // Arq Neuropsiquiatr.-2014. – V. Oct;72(10). – P. 803-811.
9. Ramezani R.J., Stacpoole P.W. Sleep disorders associated with primary mitochondrial diseases//J Clin Sleep Med. – 2014. – V. Nov 15;10(11). – P. 1233-1239. doi: 10.5664/jcsm.4212.
10. The genetics of ataxia: through the labyrinth of the Minotaur, looking for Ariadne's thread/ Mancuso M., Orsucci D., Siciliano G., Bonuccelli U.// J Neurol. – 2014. - Sep; V. 261 Suppl 2:S528-41. doi: 10.1007/s00415-014-7387-7.
11. De Felice F.G., Ferreira S.T. Inflammation, defective insulin signaling, and mitochondrial dysfunction as common molecular denominators connecting type 2 diabetes

to Alzheimer disease //Diabetes. – 2014. – V. Jul; 63(7). – P. 2262-2272. doi: 10.2337/db13-1954. Epub 2014 Jun 15.

12. A multicenter study on Leigh syndrome: disease course and predictors of survival./ Sofou K., De Coo I.F., Isohanni P. et al. // Orphanet J Rare Dis. – 2014. – V. Apr 15. – P. 9:52. doi: 10.1186/1750-1172-9-52.

13. Bralley J., Lord R. Chapter 6: Organic Acids. Laboratory Evaluations in Molecular Medicine: Nutrients, Toxicants, and Cell Regulators. //N__//Norcross, GA: The Institute for Advances in Molecular Medicine. – 2001. – P. 175-208.