

Алгоритм диагностики митохондриальных энцефаломиопатий

С.Н. Иллариошкин

Митохондриальные энцефаломиопатии представляют собой обширную группу заболеваний, относящихся к особому классу наследственной патологии человека – митохондриальным болезням (митохондриальным цитопатиям). Митохондриальные болезни могут быть охарактеризованы как заболевания, обусловленные генетическими и структурно-биохимическими дефектами митохондрий и сопровождающиеся нарушением тканевого дыхания [1, 2, 4–6]. При митохондриальных болезнях в связи с возникающим системным дефектом энергетического метаболизма поражаются в различной комбинации наиболее энергозависимые ткани и органы-мишени (мозг, скелетные мышцы и миокард, поджелудочная железа, орган зрения, почки, печень).

Особенностью функционирования митохондрий является наличие собственного **митохондриального генома** – кольцевой молекулы ДНК, расположенной внутри данной органеллы и состоящей из 16569 нуклеотидов. Митохондриальная ДНК (мтДНК) содержит 37 генов, кодирующих синтез 2 видов рибосомальной РНК, 22 видов транспортной РНК и 13 белков, входящих в состав I, III, IV и V комплексов дыхательной цепи митохондрий. Остальные пептиды дыхательной цепи и значительная часть других митохондриальных белков кодируются генами ядерной ДНК. Таким образом, в обеспечении многообразных биохимических функций митохондрий участвуют

белки, кодируемые как ядерными, так и митохондриальными генами.

В соответствии с вышеупомянутыми особенностями двойного генома митохондрий тип наследования митохондриальных болезней может быть различным (рис. 1). Поскольку мтДНК в организме имеет почти исключительно материнское происхождение, при передаче митохондриальной мутации потомству в ро-

дословной имеет место материнский тип наследования – болеют все дети больной матери. Если мутация происходит в ядерном гене, кодирующем синтез митохондриального белка, заболевание передается по классическим менделевским законам. Иногда мутация мтДНК (обычно – делеция) возникает *de novo* на ранней стадии онтогенеза, и тогда заболевание проявляется как спорадический случай.

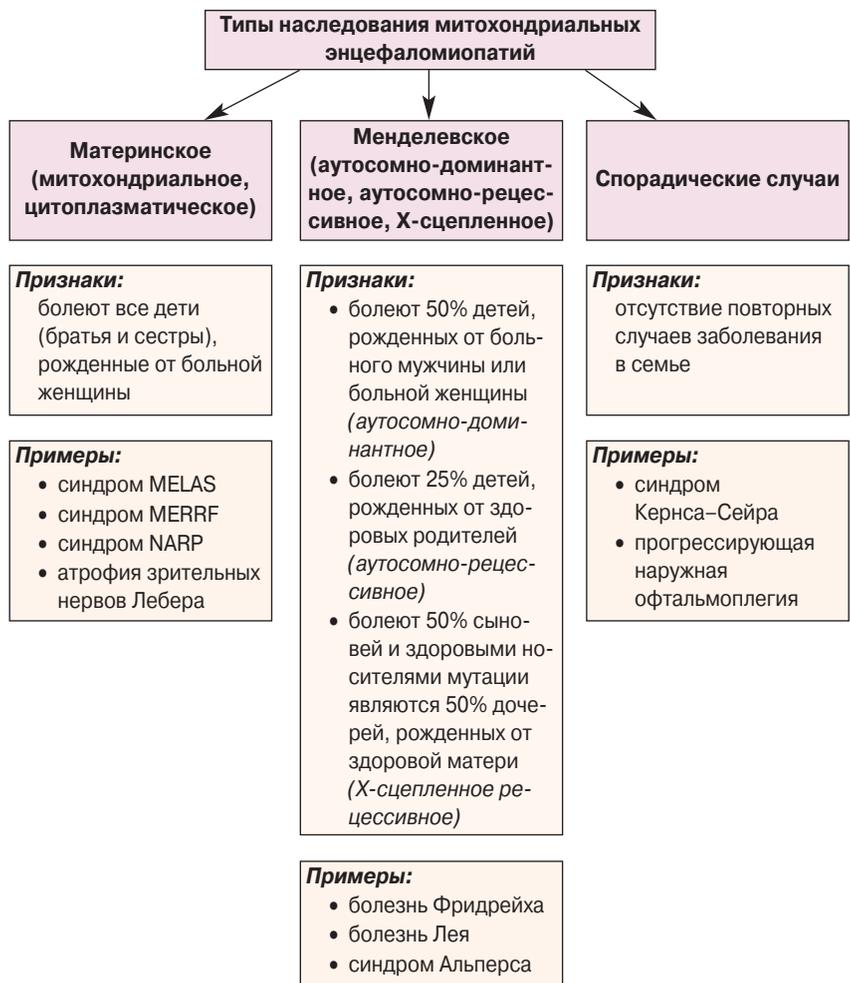


Рис. 1. Алгоритм оценки типов наследования митохондриальных энцефаломиопатий.

Сергей Николаевич Иллариошкин – профессор, зам. директора по научной работе Научного центра неврологии РАМН.

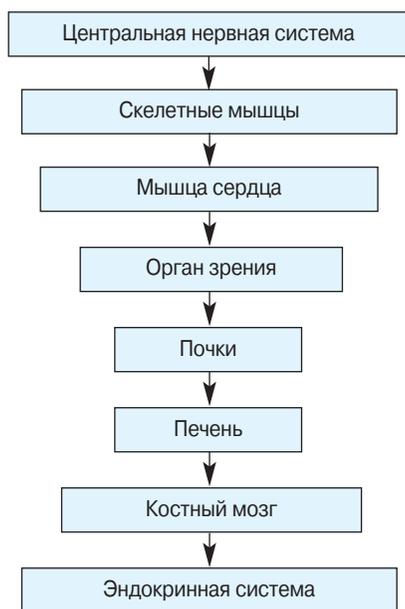


Рис. 2. Относительная энергозависимость органов и тканей (в порядке убывания).



Рис. 3. Общая клиническая характеристика митохондриальных болезней.

Каждая митохондрия содержит от 2 до 10 копий молекул мтДНК, а клетки различных тканей могут содержать от сотен до нескольких тысяч митохондрий; таким образом, общее количество молекул мтДНК в клетке может достигать десятков тысяч (например, в кардиомиоците – до 50 000 молекул мтДНК). При клеточном делении молекулы мтДНК в составе митохондрий в случайном порядке переходят в цитоплазму дочерних клеток. В обычной ситуации во всех клетках и тканях организма имеется один и тот же нормальный вид мтДНК – состояние, обозначаемое как **гомоплазмия**. При возникновении мутации в мтДНК и ее распространении возникает **гетероплазмия**, т.е. состояние, при котором в клетке (ткани) существует совокупность двух различных популяций мтДНК – нормальной и мутантной. Процентное содержание нормальной и мутантной мтДНК в разных тканях может варьировать в широких пределах (от 0 до 100%), что в значительной степени определяет характер и тяжесть соответствующих клинических проявлений. Более того, на протяжении жизни в одной и той же ткани соотношение нормальной и мутантной популяций мтДНК также может меняться, обеспечивая определенные

трансформации симптоматики заболевания.

Дефекты окислительного фосфорилирования при поражении митохондрий по-разному проявляются со стороны конкретных органов и тканей (рис. 2). Одни ткани (головной мозг, миокард) имеют высокую зависимость от аэробного дыхания и поражаются при митохондриальных болезнях в первую очередь, тогда как другие (кожа, костно-хрящевой аппарат, лимфоретикулярная система) обладают низкой чувствительностью к недостатку кислорода и способны переживать даже значительные нарушения энергопродукции. В результате даже при одном и том же молекулярном дефекте мтДНК у разных больных заболевание может проявиться по-разному – в зависимости от того, в каких органах и тканях произошло клональное накопление мутации мтДНК.

Таким образом, характер и тяжесть клинических проявлений митохондриальных болезней определяется:

- тяжестью мутации мтДНК;
- процентным содержанием мутантной мтДНК в конкретных органах и тканях;
- энергетической потребностью и функциональным резервом органов и тканей, содержащих мтДНК (их

"порогом чувствительности" к дефектам окислительного фосфорилирования).

Диагностика митохондриальных болезней базируется на некоторых универсальных особенностях клинической картины, представленных на рис. 3, 4. В качестве ключевой харак-

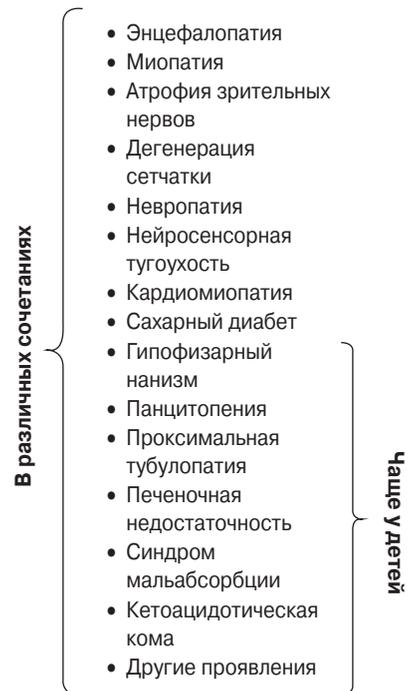


Рис. 4. Полисистемность проявлений митохондриальных болезней.

теристики следует подчеркнуть **поли-системность** поражения, кажущееся необъяснимым вовлечение в процесс органов и тканей, не связанных общностью происхождения или функции. На самом деле общим для всех поражаемых тканей является низкий “порог” чувствительности к дефициту кислорода и нарушениям окислительного фосфорилирования (высокий уровень энергозависимости и энергопотребления).

Для митохондриальных болезней, в том числе для основных форм митохондриальных энцефалопатий, характерен ряд универсальных диагностических тестов, позволяющих подтвердить факт митохондриальной дисфункции и нарушение энергетического метаболизма. К ним относятся:

- лактат-ацидоз – повышение уровня лактата и пирувата в крови и/или спинномозговой жидкости;
- феномен “рваных красных волокон” – выявление в мышечных биоптатах при специальном окрашивании миофибрилл со своеобразно измененными краями вследствие пролиферации митохондрий и формирования митохондриальных агломератов по периферии мышечного волокна;
- выявляемый при гистохимическом исследовании дефицит цитохром-С-оксидазы в мышечных волокнах;
- электронно-микроскопические признаки патологии митохондрий (аномалии формы и размеров, нарушение конфигурации крист, наличие паракристаллических включений и др.).

В неврологии существует большое разнообразие фенотипов (форм) митохондриальных болезней, одни из которых специфичны исключительно для раннего детского возраста, а другие могут диагностироваться и у пациентов старших возрастных групп (вплоть до шестого и даже седьмого десятилетия жизни) [1, 4, 6]. Наиболее известными и относительно часто встречающимися на практике являются несколько форм митохондриальных энцефалопатий, диагностические критерии которых достаточно четко

сформулированы и обобщены в литературе. К ним относятся:

- синдром MELAS (английская аббревиатура от сложного термина “митохондриальная энцефалопатия, лактат-ацидоз и инсультоподобные эпизоды”);
- синдром MERRF (“миоклонус-эпилепсия с рваными красными волокнами”);
- синдром NARP (“невропатия, атаксия и пигментный ретинит”);
- синдром Кернса–Сейра;
- атрофия зрительных нервов Лебера.

Ядро клинических проявлений каждой из этих форм митохондриальных энцефалопатий представлено на рис. 5. Все указанные заболевания связаны с мутациями мтДНК. Следует подчеркнуть, что на практике чаще всего наблюдаются “смешанные” фенотипы (MELAS/MERRF и т.д.), которые характеризуются широким спектром симптомов (см. рис. 4, 5).

Алгоритм диагностики митохондриальных энцефалопатий включает несколько основных этапов (рис. 6).

1. Во-первых, необходимо доказательное клиническое подозрение на наличие митохондриальной болезни. В типичных случаях это может быть выявление клинической картины, характерной для той или иной формы митохондриальной энцефалопатии (MELAS, MERRF и т.д.), однако “классические” вариан-

ты этих фенотипов встречаются сравнительно редко. Чрезвычайно важным является выявление общепринятых лабораторных маркеров митохондриальной дисфункции – лактат-ацидоза, нарушений углеводного, белкового и

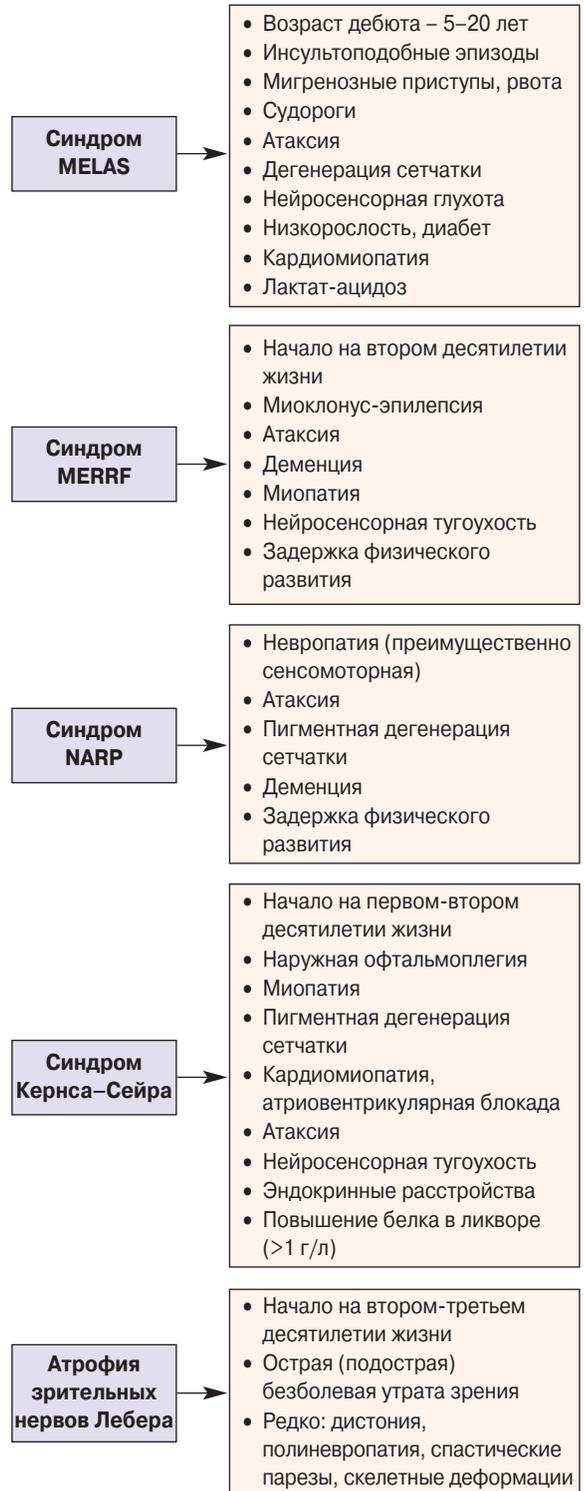


Рис. 5. Наиболее известные формы митохондриальных энцефалопатий.

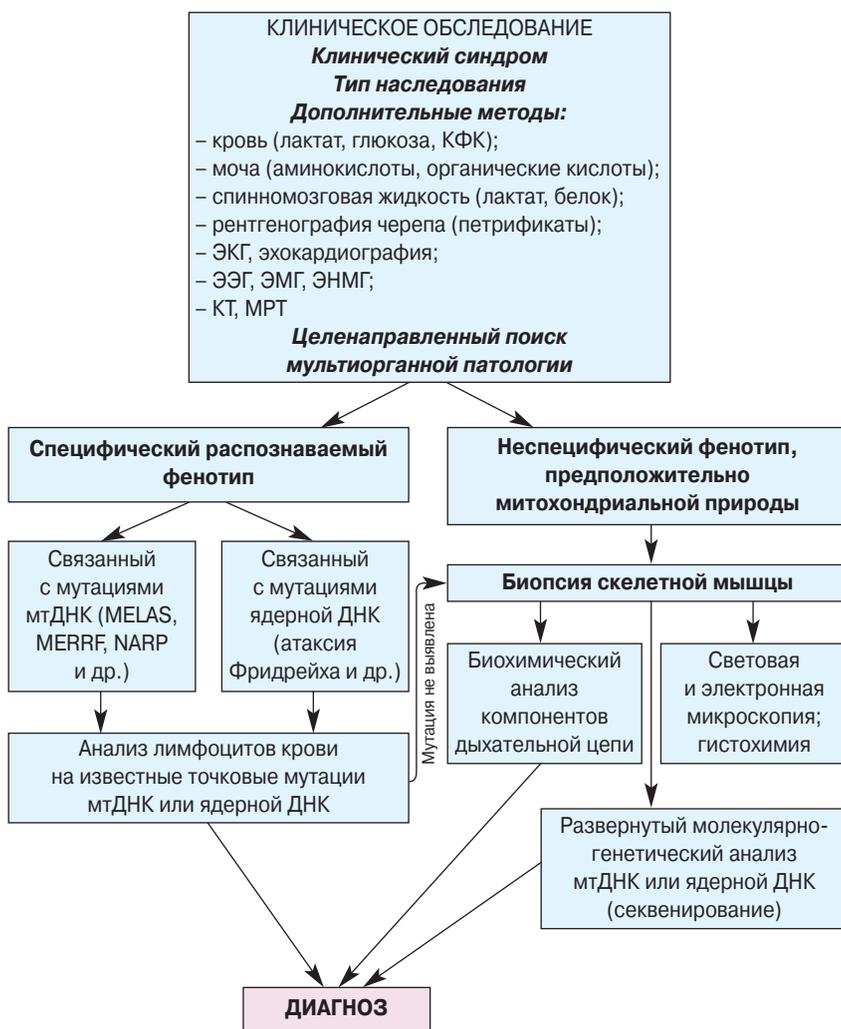


Рис. 6. Общий алгоритм диагностики митохондриальных энцефаломиопатий.

аминокислотного обмена, ЭМГ-признаков субклинической миопатии, петрификатов в подкорковых ганглиях (весьма частое проявление MELAS и других вариантов митохондриальных энцефаломиопатий), изменений на ЭКГ и ЭхоКГ и др. О митохондриальной патологии следует думать при выявлении мультисистемного, полиорганного поражения (для этого необходим соответствующий целенаправленный поиск), а также материнского типа наследования.

2. У больных с четкими фенотипами MELAS, MERRF, атрофией зрительных нервов Лебера и др. может быть исследована мтДНК, выделенная рутинным образом из клеток крови, на носительство конкретных известных мутаций, вызывающих эти заболевания [2, 6]. При выявлении искомой мутации в

лимфоцитах диагноз конкретной митохондриальной болезни может считаться окончательно подтвержденным.

3. Поскольку более надежным источником мтДНК при данных заболеваниях является скелетная мышца (отсутствие клеточных делений в данной ткани способствует “удержанию” митохондрий, содержащих мутантную мтДНК), в случае отсутствия выявляемых мутаций в лимфоцитах следующим шагом в обследовании больного является проведение биопсии скелетной мышцы (обычно четырехглавой или дельтовидной). Типичный пример митохондриальной энцефаломиопатии, при которой мутации мтДНК выявляются обычно в мышце, но не в лимфоцитах крови, – синдром Кернса–Сейра.

4. Образцы мышечных биоптатов целесообразно делить на три части –

одна для микроскопического исследования (гистология, гистохимия и электронная микроскопия), вторая для энзимологического и иммунологического анализа (изучение характеристик компонентов дыхательной цепи) и третья – непосредственно для молекулярно-генетического анализа. Поиск известных мутаций на мышечном материале позволяет в большинстве случаев успешно осуществлять ДНК-диагностику болезни. При отсутствии известных мутаций мтДНК в мышечной ткани следующим этапом является развернутый молекулярно-генетический анализ – секвенирование всей цепи мтДНК (или кандидатных генов ядерной ДНК) с целью выявления нового варианта мутации.

5. Альтернативной возможностью молекулярной диагностики может стать идентификация конкретного биохимического дефекта в том или ином звене дыхательной цепи митохондрий. Наконец, даже при невозможности идентификации первичного молекулярного дефекта подтверждением митохондриальной природы болезни может считаться выявление выраженного феномена “рваных красных волокон” либо дефицита цитохром-оксидазы при гистохимическом исследовании.

Корректная и четкая диагностика митохондриальных энцефаломиопатий может способствовать своевременному назначению адекватного лечения. Опыт показывает, что наиболее благоприятные результаты лечения (в том числе изменение характера течения заболевания и предотвращение метаболических кризов) связаны с активным вмешательством врача на ранних этапах болезни. В последние годы возможности лечения митохондриальных энцефаломиопатий неуклонно расширяются [3, 6, 8]. Данная проблема находится за пределами настоящей статьи и заслуживает отдельного анализа. Укажем лишь кратко, что при различных формах данных заболеваний по показаниям используются препараты, повышающие активность дыхательной цепи (переносчики электронов), разнообразные кофакторы энзимных реакций энергетического обмена, анти-

оксиданты, средства, снижающие уровень лактат-ацидоза и др. В практику входят всё новые препараты комбинированного действия, такие, например, как идебенон (Нобен) – улучшенный структурный аналог коэнзима Q₁₀, благоприятно влияющий на активность дыхательного пути и обладающий выраженным антиоксидантным, антиапоптотическим и нейротрофическим действием [7, 9]. Очевидно, что расширение терапевтического арсенала при митохондриальных болезнях диктует настоятельную необходимость того, чтобы практические врачи различных специальностей (неврологи, психиатры, педиатры, генетики, гематологи и др.) были хорошо знакомы с алгоритмом диагностики этих заболеваний.

Список литературы

1. Вельтищев Е.Ю., Темин П.А. // Наследственные болезни нервной системы. М., 1998. С. 346.
2. Иллариошкин С.Н. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование. М., 2004.
3. Казанцева Л.З. и др. Основные методы лечения детей, страдающих митохондриальными заболеваниями: Пособие для врачей. Метод. указ. № 99/160. М., 2001.
4. Краснопольская К.Д., Захарова Е.Ю. // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 1998. № 8. С. 49.
5. Betts J. et al. // Neuropathol. Appl. Neurobiol. 2006. V. 32. P. 359.
6. Finsterer J. // Eur. J. Neurol. 2004. V. 11. P. 163.
7. Geromel V. et al. // Mol. Genet. Metabol. 2002. V. 77. P. 21.
8. Gold D.R., Cohen B.H. // Sem. Neurol. 2001. V. 21. P. 309.
9. Rustin P. et al. // Neurology. 2004. V. 62. P. 524. ●

ДЫХАНИЕ МОЗГА

30 капсул по 30 мг

НОБЕН®

ИДЕБЕНОН

Нобен® – корректор митохондриальных нарушений

- ✓ Восстанавливает клеточное дыхание
- ✓ Повышает уровень энергообмена клетки
- ✓ Оказывает выраженное антиоксидантное действие

Нобен® обладает:

- ✓ ноотропным
- ✓ мнемотропным
- ✓ активирующим действием

Нобен® улучшает эмоциональное состояние, положительно влияет на вегетативную нервную систему

Нобен® – высокобезопасный препарат, хорошо переносится пациентами



БИННОФАРМ

117246 Москва, Научный проезд, 6. Телефон/факс: +7(495) 510 3288