© Коллектив авторов, 2017

DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-1-71-77
https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-1-71-77

М.Г. Ипатова[1,2], Ю.С. Иткис[3], И.О. Бычков[3], А.Н. Гришина[1], Е.Л. Туманова[1,2], Е.Ю. Захарова[3]

СИНДРОМ ИСТОЩЕНИЯ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДНК У НОВОРОЖДЕННОГО РЕБЕНКА

[1]ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, [2]ГБУЗ «ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова ДЗМ», [3]ФГБНУ «МГНЦ», г. Москва, РФ

Синдром истощения или деплеции митохондриальной ДНК (мтДНК) – это генетически и клинически гетерогенная группа аутосомно-рецессивных заболеваний, которая характеризуется резким снижением содержания мтДНК, что ведет к нарушению образования энергии в клетках и, как следствие, к поражению тканей и органов. Эти синдромы обусловлены нарушениями в гомеостазе мтДНК, вызванными мутациями в ядерных генах, функция которых связана с метаболизмом митохондриальных нуклеотидов или репликацией мтДНК. Всего на сегодняшний день описано более 20 ядерных генов, ассоциированных с синдромом истощения мтДНК, что объясняет фенотипическую гетерогенность этой группы заболеваний: выделяют миопатическую, энцефаломиопатическую, гепатоцеребральную, нейрогастроинтестинальную формы. В настоящее время эффективные методы лечения не разработаны. В связи с тяжелыми метаболическими нарушениями для синдромов истощения мтДНК прогноз неблагоприятный. В статье описано наблюдение клинического случая гепатоцеребральной формы митохондриальной патологии, вызванной мутацией в гене *DGUOK*.

Ключевые слова: *синдром истощения (деплеции) митохондриальной ДНК, митохондриальная гепатопатия, гепатоцеребральная форма, ген DGUOK, новорожденный.*

Цит.: *М.Г. Ипатова, Ю.С. Иткис, И.О. Бычков, А.Н. Гришина, Е.Л. Туманова, Е.Ю. Захарова. Синдром истощения митохондриальной ДНК у новорожденного ребенка. Педиатрия. 2018; 97 (1): 71–77.*

M.G. Ipatova[1,2], Y.S. Itkis[3], I.O. Bychkov[3], A.N. Grishina[1], E.L. Tumanova[1,2], E.Yu. Zakharova[3]

MITOCHONDRIAL DNA DEPLETION SYNDROME IN A NEWBORN CHILD

[1]Pirogov Russian National Research Medical University;
[2]N.F.Filatov Children's City Clinical Hospital № 13; [3]Research Centre of Medical Genetics, Moscow, Russia

Mitochondrial DNA (mtDNA) depletion syndrome is a genetically and clinically heterogeneous group of autosomal recessive diseases characterized by a severe decrease of mtDNA content, which cause energy production in cells disorder and, as a result, damage tissues and organs. These syndromes are caused by disorders in the mtDNA homeostasis induced by mutations in nuclear genes whose function is related to mitochondrial nucleotides metabolism or mtDNA replication. To date, more than 20 nuclear genes associated with mtDNA depletion syndrome are described, which explains the phenotypic heterogeneity of this disease group: there are myopathic,

Контактная информация:
Ипатова Мария Георгиевна – к.м.н., доц. каф. госпитальной педиатрии им. акад. В.А. Таболина педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ
Адрес: Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1
Тел.: (499) 766-73-20, **E-mail:** vmariachka1@mail.ru
Статья поступила 4.12.17,
принята к печати 20.01.18.

Contact Information:
Ipatova Maria Georgievna – Ph.D., associate prof. of Hospital Pediatrics Department named after Academician V.A. Tabolin, Pirogov Russian National Research Medical University
Address: Russia, 117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1
Tel.: (499) 766-73-20, **E-mail:** vmariachka1@mail.ru
Received on Dec. 4, 2017,
submitted for publication on Jan. 20, 2018.

encephalomyopathic, hepatocerebral, neurogastrointestinal forms. Currently, effective methods of treatment are not developed. Due to severe metabolic disorders for mtDNA depletion syndromes, the prognosis is unfavorable. The article describes clinical case of the hepatocerebral form of the mitochondrial pathology caused by the *DGUOK* gene mutation.

Keywords: *mitochondrial DNA depletion syndrome, mitochondrial hepatopathy, hepatocerebral form, DGUOK gene, newborn.*

Quote: *M.G. Ipatova, Y.S. Itkis, I.O. Bychkov, A.N. Grishina, E.L. Tumanova, E.Yu. Zakharova. Mitochondrial DNA depletion syndrome in a newborn child. Pediatria. 2018; 97 (1): 71–77.*

Митохондриальные болезни – это группа наследственной патологии, возникающая в результате структурных и биохимических дефектов в митохондриях, нарушения окислительного фосфорилирования и, как следствие, недостаточности энергетического обмена [1]. Митохондриальные заболевания характеризуются гетерогенностью клинических проявлений, мультисистемным поражением, прогрессирующим течением, внося значительный вклад в этиологическую структуру инвалидности и смертности детей. Точная распространенность митохондриальных заболеваний неизвестна. По данным литературы, суммарная распространенность оценивается как 1:5000–1:10 000 населения [2–4].

Выраженная гетерогенность митохондриальных заболеваний обусловлена двойным генетическим кодированием биоэнергетического метаболизма, который контролируется ядерной и митохондриальной ДНК (мтДНК) [5].

В каждой клетке, за исключением зрелых эритроцитов, находятся от нескольких сотен до нескольких тысяч митохондрий, содержащих от 2 до 10 кольцевых молекул мтДНК, участвующих в репликации, транскрипции и трансляции, независимо от ядерной ДНК. Эти процессы обусловлены наличием в митохондриях собственных ферментов, кодируемых ядерными генами (рис. 1). Мутации в этих генах ведут к нарушению синтеза мтДНК, что в последующем вызывает ее истощение или деплецию [6].

Известно, что мтДНК накапливает мутации более чем в 10 раз быстрее ядерного генома из-за отсутствия у нее защитных гистонов и образования в митохондриях большого количества реактивных видов кислорода, которые образуются в результате метаболических процессов [1].

Синдром истощения мтДНК обусловлен мутациями в ядерных генах, кодирующих белки, функция которых заключается в поддержании митохондриального пула нуклеотидов (*TK2, DGUOK, SUCLG1, SUCLA2, ABAT, RRM2B, TYMP, SLC25A4, AGK, MPV17*), непосредственно в репликации мтДНК (*POLG, POLG2, TWNK, TFAM, RNASEH1, MGME1, DNA2*) и в делении/слиянии митохондрий (*OPA1, MFN2, FBXL4*) (рис. 1) [7–10].

Дезоксинуклеотидтрифосфаты могут быть синтезированы либо de novo, что регулируется клеточным циклом, либо из дезоксирибонуклеозидов, которые фосфорилируются под действием ферментов дезоксинуклеозидкиназ. Повторное использование этих продуктов для синтеза нуклеиновых кислот энергетически выгоднее для клеток, чем синтез их de novo, что особенно важно для процесса репликации мтДНК, который происходит непрерывно в клеточном цикле. В клетках млекопитающих фосфорилирование пуриновых дезоксирибонуклеозидов обеспечивается в основном двумя дезоксирибонуклеозидкиназами: цитозольной дезоксицитидинкиназой и митохондриальной дезоксигуанозинкиназой [7, 8, 11].

Синдром истощения мтДНК фенотипически неоднороден и может манифестировать поражением одного органа (обычно это скелетные мышцы и печень), постепенно затрагивая другие ткани и органы (мозг, почки, сердце). Выделяют

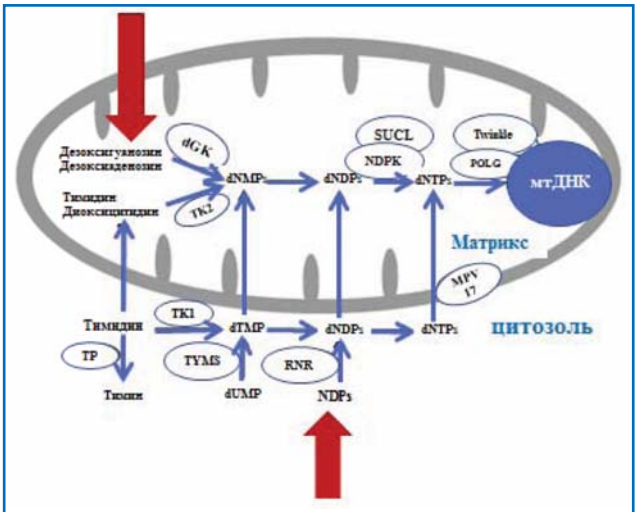

Рис. 1. Схематическое изображение белков, участвующих в обеспечении нуклеотидной сборки в митохондриях и репликации мтДНК [7].
TK2 (mitochondrial thymidine kinase 2, митохондриальная тимидинкиназа 2, кодируется геном *TK2*); dGK (mitochondrial deoxyguanosine kinase, митохондриальная дезоксигуанозинкиназа, кодируется геном *DGUOK*); SUCL (succinyl CoA ligase – сукцинил CoA лигаза, состоит из α-субъединицы, которая кодируется SUCLG1, и β-субъединицы, кодирующейся SUCLA2 или SUCLG2); NDPK (nucleoside diphosphate kinase нуклеозиддифосфаткиназа); POLG (DNA polymerase γ-ДНК γ-полимераза, кодируется POLG и POLG2); TP (thymidine phosphorylase, тимидинфосфорилаза, кодируется геном *TYMP*); RNR (ribonucleotide reductase, рибонуклеотидредуктаза (KRM2B кодирует малую субъединицу, индуцируемую p-53 (p53R2) RNR); dNMP (deoxynucleoside monophosphate, дезоксинуклеозидмонофосфат); dNDP (deoxynucleoside diphosphate, дезоскинуклеозиддифосфат); dNTP (deoxynucleoside-triphosphate, дезоксинуклеозидтрифосфат); NDP (nucleosidediphosphate, нуклеозиддифосфонат); dTMP (deoxythymidine monophosphate, дезокситимидинминофосфат); TK1 (cytosolic thymidine kinase 1, цитозольная тимидинкиназа 1); TYMS (thymidylate synthase, тимидилатсинтетаза). Белок Twinkle кодируется Twin; белок MPV17 на внутренней мембране митохондрий – геном *MPV17*.

4 клинические формы синдрома истощения мтДНК: миопатическая, связанная с мутациями в генах *TK2, AGK, RRM2B, DGUOK, POLG*; энцефалопатическая, связанная с мутациями в генах *SUCLA2, SUCLG1, TK2* или *RRM2B*; гепатоцеребральная, обусловленная мутациями в генах *DGUOK, MPV17, POLG* или *TWNK*; нейрогастроинтестинальная форма вследствие мутаций в генах *TYMP, RRM2B, POLG* [7–9, 11]. В настоящее время функция гена *MPV17* остается пока неясной (рис. 1).

Для оценки степени поражения ЦНС пациентам с синдромом деплеции мтДНК проводят нейровизуализацию – магнитно-резонансную томографию (МРТ) и электроэнцефалографию (ЭЭГ). Для определения скорости нервной проводимости, степени вовлеченности периферической нервной системы и оценки миопатии проводят электромиографию (ЭМГ). Обязательными являются офтальмологическое и аудиометрическое исследования [7].

Степень поражения печени при гепатоцеребральных формах оценивают с помощью биохимических тестов (лактатдегидрогеназа, АЛТ, АСТ, γ-глютамилтранспептидаза, альбумин, глюкоза, аммиак) и коагулограммы. При проведении ультразвукового исследования определяют размеры и структуру печени. С целью исключения гепатоцеллюлярной карциномы исследуют уровень α-фетопротеина [7].

Оценка поражения желудочно-кишечного тракта проводится с помощью методов визуализации органов брюшной полости (ультразвуковое и рентгенологические исследования, включая компьютерную томографию, эндоскопические исследования с последующим изучением биопсионного материала), манометрии сфинктеров пищеварительного тракта. Эти исследования помогают выявить характерные для синдромов истощения мтДНК патологические состояния: гипоперистальтику, гастропарез, расширенную двенадцатиперстную кишку, дивертикулез кишечника [7, 8].

Для определения степени и характера поражения сердца проводят эхокардиограмму и электрокардиограмму. Миопатия может осложняться развитием дыхательной недостаточности, что требует проведения мониторинга кислотно-основного состояния и газов крови. Для оценки степени почечной тубулопатии проводят биохимический анализ мочи и определение уровня аминокислот и органических кислот в моче [7]. У большинства больных наблюдается повышенный уровень лактата и пирувата в крови.

Морфологическое исследование мышечной ткани во многих случаях демонстрирует признаки нарушения функции и строения митохондрий, которые подтверждают митохондриальное заболевание, но не позволяют уточнить его форму. В то же время указанные нарушения могут отсутствовать, особенно у детей раннего возраста [5].

Для дифференциальной диагностики митохондриальных заболеваний после анализа клинических данных требуется проведение молекулярно-генетического исследования. В связи с очень большим числом ядерных генов, дефекты которых могут вести к митохондриальной патологии, заслуживает внимания более широкое внедрение метода полного экзомного секвенирования, позволяющего выявлять не только часто встречающиеся, но и редкие генные мутации [5].

Несмотря на то, что большинство синдромов деплеции мтДНК протекают с тяжелыми нарушениями и имеют неблагоприятный прогноз, пациенты нуждаются в непрерывной терапии и активном диспансерном наблюдении в течение всей жизни. Терапия включает в себя диетическую коррекцию, назначение кофакторов, при некоторых формах показано проведение трансплантации печени или стволовых клеток.

Пациенты с синдромом деплеции мтДНК, протекающим с холестазом, должны получать лечебное питание, обогащенное среднецепочечными триглицеридами [9]. С целью профилактики гипогликемии необходимо избегать длительных интервалов между приемами пищи. Дополнительное назначение сырого кукурузного крахмала способствует коррекции гипогликемических состояний и замедлению поражения печени особенно у пациентов с мутациями в генах *DGUOK* и *MPV17* [12–14]. При нарушении глотания необходимо установление назогастральной трубки или гастростомы.

В лечении синдромов деплеции мтДНК широко используют метаболическую терапию: левокарнитин, креатина моногидрат, коэнзим Q10, витамины группы В, в т.ч. фолиевую кислоту и антиоксиданты, такие как α-липоевую кислоту, витамины Е и С. Однако очень мало доказательств эффективности метаболической терапии у данной группы пациентов [14, 15].

В некоторых исследованиях было показано, что применение дезоксинуклеозида монофосфатов при разных формах деплеции мтДНК приводило к нормализации количества мтДНК в клетках. Таким образом, такой подход может быть перспективным в лечении пациентов с деплецией мтДНК [16].

Пациентам с судорожным синдромом требуется назначение противоэпилептических препаратов. Однако при лечении судорог следует избегать назначения вальпроевой кислоты и препаратов натрия дивальпроата, так как они могут способствовать прогрессированию печеночной патологии [17, 18].

Трансплантация печени при митохондриальной гепатопатии является спорной из-за наличия патологических изменений в других органах и системах, а также частыми осложнениями в послетрансплантационном периоде: почти половина детей умирала от полиорганной недостаточности и/или сепсиса [7, 19].

В качестве примера приводим клиническое наблюдение пациента с синдромом истощения мтДНК с мутацией в гене *DGUOK*.

В отделение патологии новорожденных ГБУЗ

«ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова ДЗМ» поступила девочка в возрасте 3 суток жизни с диагнозом: «Внутриутробная пневмония. Церебральная ишемия. Коньюгационная желтуха. Постгипоксическая кардиомиопатия. Геморрагический синдром».

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от матери 35 лет, с отягощенным соматическим анамнезом (артериальная гипертензия, носительство вирусов семейства герпесов – CMV, HEBV). Беременность III (I – в 2004 г., II – в 2012 г., сибсы здоровы), протекала с головными болями в III триместре. На 39-й неделе проводилось стационарное лечение по поводу гестационной артериальной гипертензии. Роды III, в головном предлежании. Околоплодные воды мекониальные. Масса тела при рождении 3060 г, длина 50 см. Оценка по шкале Апгар 7/8 баллов.

Анамнез заболевания: к концу первых суток жизни у ребенка отмечались симптомы нарастающего токсикоза, развитие дыхательной недостаточности III степени, синдрома угнетения, метаболического ацидоза (BE –32 мэкв/л), в связи с чем девочка переведена в отделение интенсивной терапии, начата искусственная вентиляция легких. На 2-е сутки жизни у ребенка появилась прогрессирующая желтуха. Выраженное ухудшение состояния в виде дыхательной недостаточности, токсикоза, эксикоза, угнетения ЦНС, микроциркуляторных и электролитных нарушений, нарастания лактат-ацидоза (лактат 9,7 ммоль/л), гипербилирубинемии (общий билирубин 385,3 мкмоль/л) на фоне полицитемии (Hb 265 г/л, Ht 80,6%) отмечалось на 3-и сутки жизни. В связи с полицитемией дважды проводилась гемодилюция. На фоне гипокоагуляции отмечалось желудочное кровотечение, по поводу которого потребовалось переливание свежезамороженной плазмы № 2, криопреципитата № 2. Желудочное кровотечение купировано на 11-е сутки жизни, начато трофическое энтеральное кормление. На протяжении всего периода наблюдения сохранялся выраженный синдром угнетения ЦНС.

На 26-е сутки жизни в связи с развитием молниеносной формы некротизирующего энтероколита ребенку проведена операция: резекция участка тощей и подвздошной кишки, выведение раздельной еюноилеостомы. Ранний послеоперационный период протекал без осложнений.

С первых дней жизни и в течение всего периода пребывания в стационаре обращало на себя внимание наличие у ребенка следующих симптомов: горизонтальный нистагм, выраженная мышечная гипотония, гипорефлексия, гиперестезия; иктеричность кожи и слизистых оболочек, гепатоспленомегалия, геморрагический синдром, склонность к гипогликемии (min до 1,9 ммоль/л) на фоне постоянной инфузионной терапии растворами глюкозы, повышение лактата max до 8 ммоль/л. В биохимическом анализе крови постоянно сохранялись признаки синдрома холестаза (общий билирубин 157,9 мкмоль/л, прямой билирубин 80,5 мкмоль/л, повышение ГГТ до 279 МЕ/л), синдрома цитолиза умеренной степени (повышение АЛТ до 280 Ед/л с преобладанием АСТ – 437 Ед/л). В коагулограмме (в динамике) – гипокоагуляционный синдром (АЧТВ до 84,5 с, тромбиновое время до 165 с, фибриноген 0,8 г/л, протромбин по Квику до 24%, МНО до 2,71, D-димер 224 нг/мл (норма <100 нг/мл)).

Учитывая мультисистемный характер заболевания, стойкие метаболические и биохимические изменения в лабораторных анализах и отсутствие эффективности комплексной терапии, рекомендовано исключить наследственные болезни обмена веществ с поражением ЦНС и печени: в первую очередь, галактоземию, аминоацидопатии, органические ацидурии, митохондриальную патологию. Также рекомендовано обследование на муковисцидоз и дефицит α_1-антитрипсина.

При обследовании в возрасте 1 мес 10 дней на наследственные болезни обмена веществ: уровень галактозо-1-фосфат уридилтрансферазы составил 11,21 мг/дл (норма 4,4–15 мг/дл), повторное обследование в возрасте 2 мес 14 дней – показатель оставался в пределах референтных значений и составил 8,14 мг/дл. α-фетопротеин был многократно повышен – 316 720 МЕ/мл (норма до 50 МЕ/мл). Генетическое обследование на дефицит α_1-антитрипсина в возрасте 1 мес 24 дней: частых мутаций в гене *SerpinA1* не обнаружено.

Получен положительный результат неонатального скрининга на муковисцидоз, в связи с чем рекомендовано обследование на эластазу-1. Анализ кала на панкреатическую эластазу выявил снижение показателя – 174,8 мкг/г (норма 200–500 мкг/г и более).

В анализе крови на ТМС в возрасте 1 месяца жизни (неоднократно проводилось переливание свежезамороженной плазмы, криопреципитата, эритроцитной массы) патологические изменения выявлены не были. Однако в анализе мочи на органические кислоты резко повышена концентрация 4-гидроксифениллактата, 4-гидроксифенилпирувата, N-ацетилтирозина, а также фениллактата. В связи с полученными изменениями решено исследовать уровень фенилаланина и тирозина в сухих пятнах крови, которые были взяты для скрининга на 3-и сутки жизни в роддоме. Уровень тирозина был повышен в 3,5 раза, в связи с чем для исключения тирозинемии рекомендовано повторно сдать кровь на аминокислоты и мочу на сукцинилацетон. Результаты обследования были отрицательными: уровень всех аминокислот в крови в пределах референтных значений, уровень сукцинилацетона в моче составил 0,001 мМ/М при норме 0–2 мМ/М. Таким образом, диагноз тирозинемии был маловероятен.

Учитывая патологические изменения в анализе мочи на органические кислоты, решено повторить данное обследование. В повторном анализе на органические аминокислоты (в возрасте 2 мес 16 дней) сохранялись изменения в виде выраженного повышения 4-гидроксифениллактата, 4-гидроксифенилпирувата, ванилиллактата, гомованилиновой кислоты, лактата, пирувата субериновой кислоты, фениллактата, фумаровой кислоты, этилмалоната. Ребенок консультирован в МГНЦ д.м.н., проф. Е.Ю. Захаровой, рекомендовано определение концентрации GDF-15 в крови методом ИФА и генетическое обследование на митохондриальную патологию. Концентрация GDF-15 в плазме крови у пациента в возрасте 2 мес 18 дней резко повышена и составила более 60 тыс пг/мл

Рис. 2. Внешний вид ребенка в возрасте 2 мес 10 дней.

(референсные значения у детей от 0 до 2 тыс пг/мл). Повышение данного маркера может свидетельствовать о наличии митохондриального заболевания, а также может быть обусловлено различными патологиями печени и другими наследственными и ненаследственными болезнями. Внешний вид ребенка в возрасте 2 мес 10 дней представлен на рис. 2.

В возрасте 2 мес 29 дней получены результаты генетического обследования на митохондриальную патологию: выявлена мутация NM_080916:exon1:c.G3A:p.M11 в гомозиготном состоянии в гене *DGUOK* методом прямого секвенирования по Сенгеру. Таким образом, на основании полученного генетического обследования ребенку выставлен диагноз: «синдром истощения митохондриальной ДНК, гепатоцеребральный тип, обусловленный мутацией в гене *DGUOK*».

Обсуждение

На сегодняшний день во всем мире зарегистрировано около 100 клинических случаев с мутациями в гене *DGUOK*. По данным литературы, эта патология может протекать в двух формах: у новорожденных в виде полиорганной недостаточности, в младенчестве или раннем детском возрасте – в виде изолированного поражения печени [20, 21]. У большинства новорожденных в 1-ю неделю жизни данный синдром протекает с развитием полиорганной недостаточности, лактат-ацидозом и гипогликемией. Через несколько недель после рождения у всех детей развиваются тяжелая миопатия, поражение печени, неврологическая дисфункция, нистагм, задержка в психомоторном развитии. Одним из ранних клинических проявлений является синдром холестаза с повышением уровня γ-глютамилтранспептидазы, конъюгированной гипербилирубинемией и повышением трансаминаз. У большинства пациентов отмечается повышение сывороточного ферритина в крови. В дальнейшем поражение печени прогрессирует с развитием асцита, коагулопатии, печеночной недостаточности [12, 21, 22]. По данным литературы, у большинства новорожденных с полиорганной недостаточностью при проведении скрининга отмечается повышенный уровень тирозина или фенилаланина, что было выявлено и в нашем клиническом случае [12, 22].

При морфологическом исследовании отмечается снижение содержания мтДНК в мышечной ткани [12, 22]. При гистологическом исследовании печени, как правило, выявляют микровезикулярный стеатоз, холестаз, скудную воспалительную инфильтрацию в портальных трактах, фиброз с формированием цирроза. При проведении электронной микроскопии печени для данного синдрома, помимо вышеописанных признаков, характерны увеличение числа митохондрий с аномальным строением крист, гетерогенность матрикса [12, 22–24].

По данным литературы, наиболее частой причиной смерти большинства пациентов с мутацией в гене *DGUOK* была прогрессирующая печеночная недостаточность. У одного пациента описана гепатоцеллюлярная карцинома. У детей с полиорганной недостаточностью трансплантация печени оказалась неэффективной [7, 12].

У нашей пациентки, несмотря на комплексную посиндромальную терапию, включающую инфузионную и дезинтоксикационную терапию (раствор глюкозы 10%, раствор натрия бикарбоната 4%), метаболическую терапию левокарнитином в дозе 200 мг/кг/сут, коэнзимом Q10 в дозе 200 мг/сут, витаминотерапию B_1, B_6, C, E, фолиевая кислота, гепатопротекторную терапию препаратами УДХК в возрастных дозах, отмечалось стойкое прогрессирующее нарастание метаболических нарушений в виде повышения лактата до 30 ммоль/л и гипогликемии до 0,9 ммоль/л с последующим развитием полиорганной недостаточности, что привело к летальному исходу в возрасте 3 мес 7 дней жизни.

При патологоанатомическом исследовании аутопсийного материала в органах-мишенях выявлены различные изменения, имеющие диагностическое значение.

При светооптическом исследовании в миокарде обнаружены отек клеток и внеклеточного пространства, поперечная исчерченность кардиомиоцитов выражена слабо, отмечалась их очаговая вакуольная и жировая дистрофия; в печени отмечалось расширение портальных трактов за счет отека и фиброза, выражена пролиферация желчных протоков (рис. 3а, б, в), гепатоциты в состоянии вакуольной и жировой дистрофии; в веществе головного мозга отек, слабо выраженная дифференцировка коры на слои (рис. 3г), полнокровие сосудов мягкой мозговой оболочки; в легких отек, воспалительные инфильтраты, тромбы в просветах мелких артерий (рис. 3д); в тонкой кишке на серозной оболочке геморрагии и фибринозный налет, на слизистой оболочке

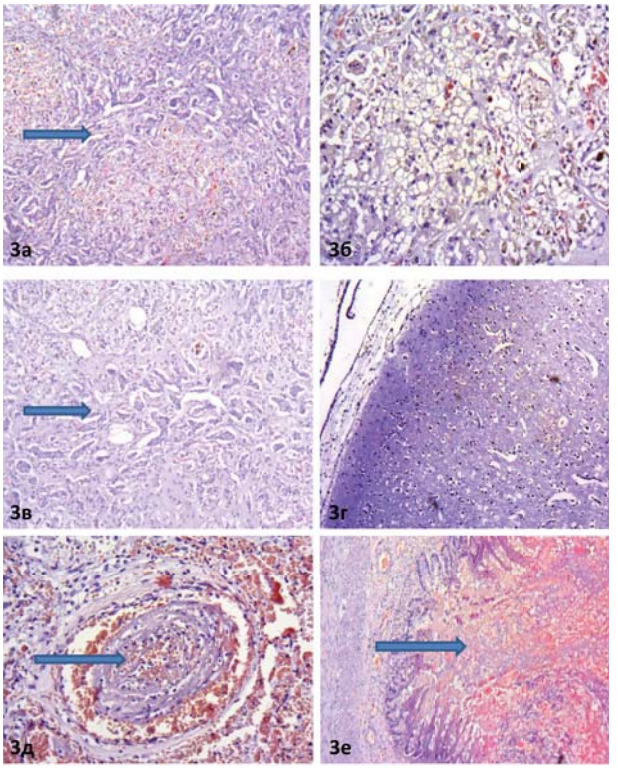

Рис. 3. Результаты гистологического исследования.
а, б, в – печень: пролиферация желчных протоков, гепатоциты в состоянии вакуольной и жировой дистрофии; г – головной мозг: слабо выраженная дифференцировка коры на слои ; д – легкие: тромбы в просветах мелких артерий; е – тонкая кишка: некротические участки и субмукозные кровоизлияния; окраска гематоксилином и эозином, ув. 100.

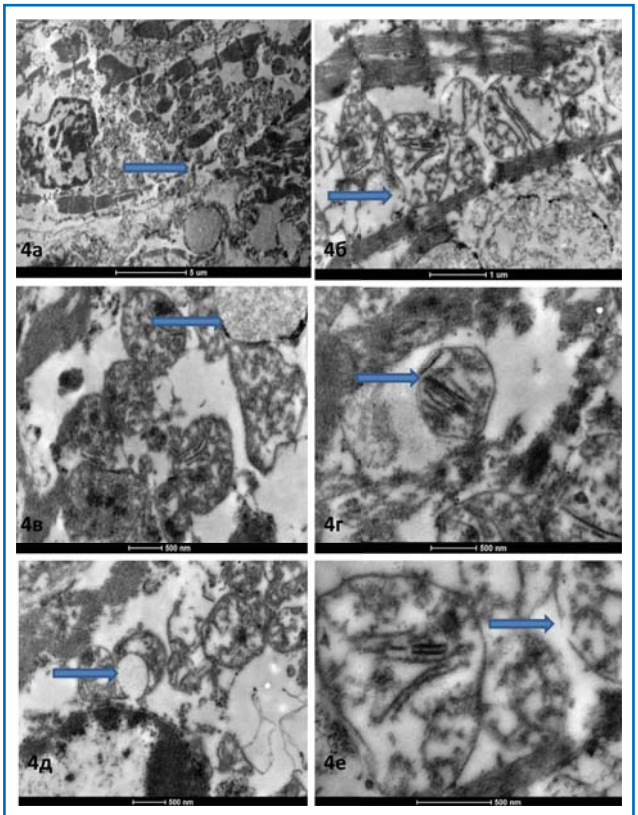

Рис. 4. Результаты электронно-микроскопического исследования.
а, б – миокард с участками разрыва и скоплением округлых митохондрий между миофибриллами (ув. 4200, ув. 9900); в, г – миокард; д – печень: митохондрии в состоянии деструкции: наблюдаются их набухание, а также гомогенизация и вакуолизация матрикса, редукция части крист, изменение их структуры друг относительно друга, явления жировой дистрофии (ув. 20 500); е – головной мозг: участки разрыва внешней мембраны (ув. 26 500).

определялись некротические участки и субмукозные кровоизлияния (рис. 3е).

При проведении электронного микроскопического исследования печени, миокарда и головного мозга выявлены вполне однотипные изменения. В поперечнополосатых волокнах встречались участки разрыва (рис. 4а), отмечались скопления митохондрий между миофибриллами (рис. 4б), митохондрии приобретали округлую форму. Подавляющее большинство митохондрий в состоянии деструкции: наблюдались их набухание, а также гомогенизация и вакуолизация матрикса (рис. 4в), редукция части крист, изменение их структуры друг относительно друга (рис. 4г, д, е), в некоторых случаях разрыв внешней мембраны. В гепатоцитах деструкция митохондрий была выражена активнее, в головном мозге морфологическая картина лучше. Клетки кардиомиоцитов частично в состоянии мелкокапельной жировой дистрофии. В ядрах практически всех клеток отмечалась гетерохроматизация ядер, нередко встречался кариопикноз. Отмечалась выраженная мелко- и крупнокапельная жировая, а также зернистая дистрофия гепатоцитов. Перигепатоцеллюлярно, а также в портальных трактах густо разрастались хаотично расположенные коллагеновые волокна.

Заключение

Таким образом, представленный клинический случай митохондриального заболевания, обусловленного мутацией в гене *DGUOK*, характеризовался манифестацией в первые сутки жизни, поражением внутренних органов (преимущественно ЦНС, печени и мышц) и быстрым развитием полиорганной недостаточности. Назначение метаболической терапии не дало положительного эффекта.

Данный клинический случай демонстрирует, что у детей с поражением ЦНС с первых дней жизни, сочетающегося с мышечной гипотонией, поражением печени, следует исключать митохондриальную патологию, а также проводить выявление конкретной мутации для определения тактики ведения пациента и прогноза. Дифференциальная диагностика митохондриальной патологии остается трудной в силу недостаточно специфичных проявлений и большого клинического сходства состояний, обусловленных разными генетическими дефектами. Отсутствие эффективного лечения при большинстве форм митохондриальных болезней делает особенно актуальными вопросы медико-генетического консультирования и пренатальной диагностики, которые невозможно решить без точного выявления генного дефекта у конкретного больного ребенка.

Конфликт интересов: *авторы статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования, о которой необходимо сообщить.*

Литература

1. *Студеникин В.М., Глоба О.В.* Митохондриальная патология у детей. Лечащий врач. 2016; 1: 32–35.

2. *Schaefer AM, McFarland R, Blakely EL, He L, Whittaker RG, Taylor RW, Chinnery PF, Turnbull DM.* Prevalence of mitochondrial DNA disease in adults. Ann. Neurol. 2008; 63: 35–39.

3. *Chinnery PF, Elliott HR, Hudson G, Samuels DC, Relton CL.* Epigenetics, epidemiology and mitochondrial DNA diseases. Int. J. Epidemiol. 2012; 41 (1): 177–187.

4. *Bannwarth S, Procaccio V, Lebre AS, Jardel C, Chaussenot A, Hoarau C, Maoulida H, Charrier N, Gai X, Xie HM, Ferre M, Fragaki K, Hardy G, Mousson de Camaret B, Marlin S, Dhaenens CM, Slama A, Rocher C, Paul Bonnefont J, Rotig A, Aoutil N, Gilleron M, Desquiret-Dumas V, Reynier P, Ceresuela J, Jonard L, Devos A, Espil-Taris C, Martinez D, Gaignard P, Le Quan Sang KH, Amati-Bonneau P, Falk MJ, Florentz C, Chabrol B, Durand-Zaleski I, Paquis-Flucklinger V.* Prevalence of rare mitochondrial DNA mutations in mitochondrial disorders. J. Med. Genet. 2013; 50: 704–714.

5. *Николаева Е.А.* Диагностика и профилактика ядерно-кодируемых митохондриальных заболеваний у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2014; 59 (2): 19–28.

6. *Даниленко Н.Г., Цыганкова П.Г., Сивицкая Л.Н., Левданский О.Д., Давыденко О.Г.* Синдромы митохондриальной деплеции в неврологической практике: клинические особенности и ДНК-диагностика. Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. 2013; 3 (19): 97–111.

7. *Ayman W El-Hattab, Fernando Scaglia.* Mitochondrial DNA depletion syndromes: review and updates of genetic basis, manifestations, and therapeutic options. Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental. Neuro Therapeutics. 2013; 10 (2): 186–198.

8. *Suomalainen A, Isohanni P.* Mitochondrial DNA depletion syndromes – many genes, common mechanisms. Neuromuscul. Disord. 2010; 20: 429–437.

9. *Feranchak AP, Sokol RJ.* Medical and nutritional management of cholestasis in infants and children. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, eds. Liver Disease in Children. 3 ed. NewYork, NY: Cambridge University Press, 2007: 190–231.

10. *El-Hattab AW,Craigen WJ, Scaglia F.* Mitochondrial DNA maintenance defects. Biochim. Biophys. Acta 2017; 1863 (6): 1539–1555. DOI: 10.1016/j.bbadis.2017.02.017

11. *Dimmock DP, Zhang Q, Dionisi-Vici C, Carrozzo R, Shieh J, Tang LY, TruongC, Schmitt E, Sifry-Platt M, Lucioli S, Santorelli FM, Ficicioglu CH, RodriguezM, Wierenga K, Enns GM, Longo N, Lipson MH, Vallance H, CraigenWJ,Scaglia F, Wong LJ.* Syndromes associated with mitochondrial DNA depletion (PDF Download Available). Available from: https://www.researchgate.net/publication/261442080_Syndromes_associated_with_mitochondrial_DNA_depletion [accessed Dec 03 2017].Clinical and molecular features of mitochondrial DNA depletion due to mutations in deoxyguanosine kinase. Hum. Mutat. 2008; 29: 330–331.

12. *Spinazzola A.* Mitochondrial DNA mutations and depletion in pediatric medicine. Semin. Fetal. Neonatal. Med. 2011; 16: 190–196.

13. *Gold DR, Cohen BH.* Treatment of mitochondrial cytopathies. Semin. Neurol. 2001; 21: 309–325.

14. *Rodriguez MC, MacDonald JR, Mahoney DJ, Parise G, Beal MF, Tarnopolsky MA.* Beneficial effects of creatine, CoQ10, and lipoic acid in mitochondrial disorders. Muscle Nerve. 2007; 35: 235–242.

15. *Bulst S, Holinski-Feder E, Payne B, Abicht A, Krause S, Lochmüller H, Chinnery PF, Walter MC, Horvath R.* In vitro supplementation with deoxynucleoside monophosphates rescues mitochondrial DNA depletion. Mol. Genet. Metab. 2012; 107: 95–103.

16. *Bicknese AR, May W, Hickey WF, Dodson WE.* Early childhood hepatocerebral degeneration misdiagnosed as valproate hepatotoxicity. Ann. Neurol. 1992; 32: 767–775.

17. *Saneto RP, Lee I-C, Koenig MK, Bao X, Weng SW, Navikux RK, Wong LJ.* POLG DNA testing as an emerging standard of care before instituting valproic acid therapy for pediatric seizure disorders. Seizure. 2010; 19: 140–146.

18. *El-Hattab AW, Li FY, Schmitt E, Zhang S, Craigen WJ, Wong LJ.* MPV17-associated hepatocerebral mitochondrial DNA depletion syndrome: new patients and novel mutations. Mol. Genet. Metab. 2010; 99: 300–308.

19. *Scaglia F, Dimmock D, Wong LJ.* DGUOK-related mitochondrial NA depletion syndrome, hepatocerebral form. In: GeneReviews™ [online]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/ NBK7040/. Updated 18 Jun 2009. Accessed 14 Nov 2012.

20. *Wang L, Limongelli A, Vila MR, Carrara F, Zeviani M, Eriksson S.* Molecular insight into mitochondrial DNA depletion syndrome in two patients with novel mutations in the deoxyguanosine kinase and thymidine kinase 2 genes. Mol. Genet. Metab. 2005; 84: 75–82.

21. *Lee NC, Dimmock D, Hwu WL, Tang LY, Huang WC, Chinault AC, Wong LJ.* Simultaneous detection of mitochondrial DNA depletion and single-exon deletion in the deoxyguanosine gene using array-based comparative genomic hybridisation. Arch. Dis. Child. 2009; 94: 55–58.

22. *Labarthe F, Dobbelaere D, Devisme L, De Muret, A, Jardel, C, Taanman JW, Gottrand F, Labarthe F, Dobbelaere D, Devisme L, De Muret A, Jardel C, Taanman JW, Gottrand F, Lombes A.* Clinical, biochemical and morphological features of hepatocerebral syndrome with mitochondrial DNA depletion due to deoxyguanosine kinase deficiency. J. Hepatol. 2005; 43: 333–341.

23. *Mandel H, Hartman C, Berkowitz D, Elpeleg ON, Manov I, Iancu TC.* The hepatic mitochondrial DNA depletion syndrome: ultrastructural changes in liver biopsies. Hepatology. 2001; 34: 776–784.