

УДК 616-056.76:576.311.347:575.174+616.8J-053.2

ЕВТУШЕНКО С.К., ШЕСТОВА Е.П., МОРОЗОВА Т.М., ЕВТУШЕНКО Л.Ф., ПРОХОРОВА Л.М.,
ПЕРЕПЕЧАЕНКО Ю.М., ЕВТУШЕНКО И.С., ЗИМА И.Е., ГОЛУБЕВА И.Н.
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

Резюме. В статье рассматривается диагностическая актуальность ранних проявлений поражения нервной системы при митохондриальных заболеваниях. Приводится алгоритм диагностики и терапии.

Ключевые слова: митохондриальная патология, поражение нервной системы, лечение.

Митохондриальные болезни (МБ) у детей (как первичного, так и вторичного характера) являются одной из важнейших междисциплинарных проблем в современной педиатрии. Как известно, МБ — группа патологических состояний, обусловленных клеточной энергетической недостаточностью из-за нарушений биохимических процессов в митохондриях, где происходят процессы окисления жирных кислот и фосфолипидов, выполняющих важную роль в работе головного мозга, сердца, скелетной мускулатуры и печени. Стало возможным выделение особой группы метаболических (митохондриальных) кардиомиопатий у детей, распространение которых увеличивается с каждым годом.

В настоящее время описано около 40 клинических форм МБ, для которых известны молекулярно-генетический и биохимический дефект в митохондриях, а также основной тип наследования. Основные митохондриальные заболевания связаны с точечными мутациями ядерной ДНК и наследуются по материнской линии (MERRF, MELAS, NARP, MNGIF), другие же обусловлены делециями или дупликациями (крупными перестройками митохондриальной ДНК), носят спорадический характер и не передаются потомству.

Необходимым условием развития митохондриального пути является дисбаланс белков семейства Vol-2, высвобождение митохондрий цитохрома C (Araf-1), формирование апоптосомы (cytC + Araf + АТФ + прокаспазы 9) и активация каспаз 9 и 3. Повышение экспрессии в нейронах цитохрома C и Araf-1, активности каспаз 1, 3 и 0 свидетельствует о развитии каспаз-зависимого митохондриального пути.

Первые симптомы МБ носят неспецифический характер, что затрудняет их раннюю диагностику. У маленьких детей заболевание начинается с отставания статико-моторных функций и/или психоречевого развития, появления слабости, утомляемости, дискоординации движений. Клиническая картина заболевания у детей приобретает черты так называемой митохондриальной энцефаломиопатии. На фоне мышечной слабости и гипотонии, низкой переносимости физических нагрузок наблюдают приступы судорог, миоклонические подергивания, миалгии. У детей старшего возраста регистрируют приступы мигрени, головокружения, инсультоподобные эпизоды, возможны птоз и офтальмоплегия. Характерны поражения сердечно-сосудистой системы, встречаются реже, но также весьма распространены снижение зрения, слуха, эндокринные расстройства.

На основании литературных данных и собственных наблюдений мы ранжировали по частоте встречаемости (в процентах) поражения различных органов и систем при МБ.

Клинические проявления митохондриальных заболеваний:

1. Поражение нервной системы с развитием респираторного и нейродистресс-синдромов, нарушения психического и статико-моторного развития с регрессом приобретенных навыков, развитием миоклонических судорог, атаксии, спастичности или атонии, птоза и наружной офтальмоплегии, головной боли, головокружения, гемианопсии, инсультоподобных эпизодов, периферической нейропатии, парезов — 100 %.

2. Поражение сердца в виде гипертрофической или дилатационной кардиомиопатии, блокады проводящей системы сердца, аритмии — 80 %.

3. Миопатоподобный синдром (в том числе непереносимость физической нагрузки) с усилением мышечной слабости, появлением рвоты и головной боли, миалгии, мышечная слабость с гипотонией и атрофией мышц — 78 %.

4. Снижение слуха сенсоневрального происхождения — 70 %.

5. Нарушение зрения — пигментная дегенерация сетчатки, катаракта, помутнение роговицы, атрофия зрительных нервов — 73 %.

6. Поражение печени — нарушения функции с прогрессирующим увеличением печени, фиброзом и развитием печеночной недостаточности — 65 %.

7. Эндокринные нарушения — задержки роста, костного возраста и полового созревания, гипогликемии, сахарный и несахарный диабет, дефицит гормона роста, гипотиреоз, гипопаратиреоз, гиперальдостеронизм, гипоталамо-гипофизарная недостаточность — 64 %.

8. Желудочно-кишечные расстройства — повторные рвоты, особенно после физической нагрузки, ацетонемические состояния, периодическая диарея с признаками недостаточности поджелудочной железы — 60 %.

9. Поражение почек по типу синдрома де Тони — Дебре — Фанкони (фосфатурия, глюкозурия, аминокацидурия) — 45 %.

Схема клинического обследования больных детей с подозрением на МБ включает: оценку физического развития, исследование состояния внутренних органов (полное кардиологическое обследование и др.), эндокринологическое обследование, анализ психоречевых и моторных функций, изучение неврологического статуса, данные НСГ, эхоэнцефалоскопии (ЭхоЭС), электронейромиографии, компьютерного топографического и/или магнитно-резонансного исследования головного мозга (по показаниям), офтальмологическое обследование, оценку слуха.

Основной биохимический признак митохондриальной дисфункции — лактат-ацидоз. Гиперлактацидемия обычно сочетается с гиперпироватацидемией. Более стабильно выявляется высокое содержание молочной и пировиноградной кислот в ликворе.

Для обнаружения повышенного уровня молочной кислоты в крови: глюкозотолерантный тест (1,75 г/кг массы), физическая нагрузка, временное голодание. Имеет значение определение соотношения концентрации молочной и пировиноградной кислот в крови.

Повышение в крови кетоновых тел с увеличением соотношения 3-гидромаксимасляной и ацетоуксусной кислот (выше 3 при норме 1–3). Для заболеваний, связанных с нарушением транспорта и β -окисления жирных кислот, характерен низкий уровень кетоновых тел в крови при наличии лактат-ацидоза и гипогликемии.

Но все же энцефалокардиомиопатия является проявлением многих МБ и митохондриальных синдромов.

Классическими синдромами, связанными с митохондриальными заболеваниями и манифестной патологией нервной системы, являются следующие синдромы:

1. MELAS — Mitochondrial Encephalopathy, Lactacidosis, Stroke like-episodes (митохондриальная энцефалопатия, миопатия, лактат-ацидоз, инсультоподобные эпизоды).

2. Syndrom T. Kearns — G. Sayre (Кернса — Сейра) oftalmoplegy externe pigmentosa retinitis, atrioventricularis blocsade cardia.

3. NARP — Neuropathy, Ataxy, Retinitis Pigmentase (невропатия, атаксия, пигментный ретинит).

4. MERRF — Myoclonic Epilepsy with Regged Red Fibres (миоклонус — эпилепсия с разорванными красными волокнами).

Менее манифестными проявлениями патологии ЦНС являются следующие МБ:

1. Синдром Пирсона — Марроу. Ведущими клиническими проявлениями у детей являются отставание в физическом развитии, энцефалопатия, стеаторея, колит, тромбоцитопения и существенное нарушение функции поджелудочной железы и сердца.

2. Синдром MNGIE (мионеврогастроинтестинальные расстройства и энцефалопатия). Основой синдрома является патология желудка, поджелудочной железы, кишечника в сочетании с синдромом энцефалопатии.

3. Синдром DIDMOAD (diabetis insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy deafness) — энцефаломиопатия, метаболическая кардиомиопатия, сахарный и несахарный диабет, атрофия зрительных нервов, глухота.

Выделяют и другие, реже встречаемые в практике детского невролога митохондриальные заболевания, проявляющиеся также преимущественно патологией нервной системы: LHON — наследственная невропатология зрительного нерва Лебера; некротизирующая энцефаломиопатия (болезнь Лея — G 31,8 по МКБ).

Для неврологов интерес представляют синдромы MELAS и Кернса — Сейра (наиболее ярко демонстрирующие вовлечение в патологический процесс поперечнополосатых мышц, мозга и сердца).

Одним из характерных признаков повреждения мозга при MELAS-синдроме является наличие старых и свежих очагов инфарктов. Типичны также атрофия коры с фокальными повреждениями в виде некроза, глиоза, микрокист. Очень важным нейровизуализационным тестом явилась кальцинация базальных ганглиев, преимущественно вокруг сосудистых сплетений.

К кардионеврологическим проявлениям относятся синдром Кернса — Сейра, обусловленный карнитиновой недостаточностью, прогрессирующая

наружная офтальмоплегия, атриовентрикулярная блокада с развитием жизнеугрожаемых нарушений сердечного ритма по типу приступов Морганьи — Адамса — Стокса, синдром слабости синусового узла, дилатационная или гипертрофическая кардиомиопатия, атаксия, бульбарный синдром, снижение интеллекта, миоклонии, полиневропатия, отставание в росте, скелетные аномалии, нейросенсорная тугоухость, повышение уровня лактата и пирувата в крови, в ликворе, ЭМГ — первично-мышечные нарушения, КТ — атрофия коры головного мозга, в тяжелых случаях лейкоэнцефалопатия, кальцификации базальных ганглиев.

Птоз является ранним и наиболее типичным симптомом, как правило, он симметричен и билатерален. В дальнейшем медленно развивается ограничение движений глазных яблок до полной наружной офтальмоплегии. Спустя несколько лет присоединяется кардиомиопатический синдром, который имеет тенденцию к неуклонному прогрессированию: присоединяется атрофия рук, а затем и ног, т.е. миопатия развивается сверху вниз!

В данной работе мы анализируем не только литературные, но и собственные данные по МБ. Нами на протяжении 15 лет наблюдались 30 детей, из них: MELAS — у 14 детей (в возрасте от 5 до 14 лет, мальчиков 10, девочек 4); синдром Кернса — Сейра — у 5 детей (4 мальчика и 1 девочка в возрасте от 6 до 10 лет); MERRF — у 5 детей (в возрасте от 4 до 12 лет, 4 мальчика, 1 девочка), NARP — у 2 детей (в возрасте от 10 до 14 лет, 1 мальчик, 1 девочка), MNGIE — у 3 мальчиков (3,5 и 7 лет). Ядром MELAS-синдрома были как преходящие, так и стойкие нарушения мозгового кровообращения (инсульты) как в церебральных, так и спинальных сосудах, а также синдром энцефалокардиомиопатии.

Тщательный клинический анализ у 14 детей показал, что в чистом виде MELAS-синдром возможно было заподозрить в 6 случаях. В то же время у остальных 8 больных требовалась длительная дифференциальная диагностика. У этих больных изначально ведущим синдромом была мышечная слабость, затем миопатический синдром, протекавший сочетано с энцефалопатическими проявлениями (головная боль, головокружение, сердцебиение, преходящие парестезии и др.), а затем возникали ПНМК и инсульты.

Подобные клинические проявления сопровождалась определенными биохимическими митохондриальными маркерами. В частности, у большинства больных с MELAS-синдромом выявлена определенная гипогликемия, увеличение молочной (2,21–2,89 ммоль/л при норме 1,0–1,7 ммоль/л) и пировиноградной кислот (0,12–0,17 ммоль/л при норме 0,05–0,09 ммоль/л), особенно характерным было увеличение лактата после нагрузки глюкозой до 2,51–4,1 ммоль/л (при норме 0,9–1,75 ммоль/л)

и пирувата до 0,15–0,27 ммоль/л (при норме 0,05–0,1 ммоль/л) (исследования проводились в МГЦ Донецкой области).

И все же синдром энцефаломиопатии является базисным, к нему присоединяются (или возникают самостоятельно) другие, но уже соматические проявления (рвота, псевдоацетонемические состояния, плохой аппетит, нарушение ритма сердца, похудение, боль в животе и др.). На фоне подобных состояний и развиваются у детей преходящие или стойкие нарушения мозгового кровообращения.

Лечение митохондриальных заболеваний базируется на патогенетической терапии ядра подобных болезней и симптоматической терапии неврологических, кардиологических, мышечных и ряда соматических проявлений МБ.

Лечение начинается с рекомендации соблюдения режима питания, исключающей длительные промежутки между приемами пищи. Дети не должны испытывать голода. В пищевом рационе снижают потребление жиров (до 15–20 % по калорийности) и повышают квоту углеводов (> 60 % по калорийности). В остром периоде используют частое кормление, обильное питье с дополнительным, в том числе парантеральным, введением глюкозы.

Лечение митохондриальных заболеваний и их неврологических проявлений базируется на принципах патогенетической и симптоматической терапии.

Обязательным является назначение препаратов, направленных на коррекцию энергетического дефекта: карниэль 0,5 мл 3 раза в сутки (эквивалент L-карнитина) — курсами по 1–3 месяца, коэнзим (кудисан, нобен 5–10 кап. 2 раза в сутки — 1–3 месяца с повторением); препараты, содержащие никотиновую кислоту (цитофламин, никотинамид), а также комплекс с бенфотиамином (мильгамма).

При возникшей сочетанной кардионеврологической патологии — неонто 50–100 мг в/в в сочетании с тиотриазолином 1,0–2,0 в/м № 10.

При возникновении инсульта — сулодексид 300–600 единиц в/в № 5–10 с переходом на его пероральный прием.

Антиконвульсанты — кеппра (сироп 0,3 мл/кг или 10 мг/кг в таблетках).

При MERRF-синдроме — кеппра (+ карниэль + коэнзим).

При MNGIE базисным препаратом является креон (панзинорм), но-шпа ретард + нейропротекторы.

Наши 10-летние наблюдения за подобными случаями показали, что, несмотря на достаточно серьезные проявления митохондриальной патологии (особенно после перенесенного инсульта), состояние стабилизируется, нарушения мозгового кровообращения не повторяются. Соматические проявления становятся менее выраженными.

К сожалению, наиболее труднокурабельным является синдром MNGIE, поскольку требуется строгое соблюдение диеты.

И все же отрицательным моментом данной проблемы является тот факт, что диагноз ставится в тот период, когда заболевание привело к грубым неврологическим симптомам, из-за чего лечение оказывает меньший эффект.

Совместные усилия педиатров в решении этой проблемы, без сомнения, являются перспективными и востребованными.

Список литературы

1. Баранов В.С., Баранова Е.В. Генотип человека и гены «предрасположенности» // Введение в предиктивную медицину. — СПб., 2000. — С. 17-27.
2. Белозеров Ю.М. Недостаточность карнитина у детей // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. — 1998. — № 4. — С. 42-46.
3. Евтушенко С.К., Перепечаенко Ю.М., Евтушенко Л.Ф. Синдром Кернса-Сейра у детей // Международный неврологический журнал. — 2006. — № 2(6). — С. 138-140.
4. Евтушенко С.К. Энцефалокардиомиопатия — как базисный синдром митохондриальных заболеваний у детей // Таврический медико-биологический вестник. — 2008. — Т. 11, № 2. — С. 122-126.
5. Зозуля Ю.А., Черченко А.П. Митохондриальные заболевания центральной нервной системы // Украинский медицинский часопис. — 2002. — № 5. — С. 17-22.

6. Кравцова Л.А., Березницкая В.В., Школьникова М.А. Применение коэнзима Q-10 в кардиологической практике у детей // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. — 2007. — № 6. — С. 51-55.

7. Леонтьева И.Б., Лебедькова С.Е. Митохондриальные кардиомиопатии // Миокардиодистрофии у детей и подростков. — М.: Медицина, 2005. — С. 73-83.

8. Мітохондріальні хвороби (метод. рекомендації) / Є.А. Гречанина, Ю.Б. Гречанин. — Харків. — 56 с.

9. Наследственные болезни нервной системы: Руководство для врачей / Под ред. Ю.Е. Вельтищева, П.А. Темина. — М.: Медицина, 1995. — 495 с.

10. Петрухин А.С. Неврология детского возраста. — М.: Медицина, 2004. — 782 с.

11. Синдром удлиненного интервала QT / Под ред. М.А. Школьниковой. — М.: Медпрактика, 2006. — 127 с.

12. Сухарева Г.Е. Лекции по детской кардиологии. — Симферополь, 2006. — Ч. 2. — 76 с.

13. Шипова Л.Г., Бабаш Г.В. Нарушения ритма сердца у детей. — Н. Новгород, 2002. — 133 с.

14. Bachta R., Nyban W. Carnitine in adolescents // J. Adolescence Health. — 1993. — 14/6. — P. 440-441.

15. Shapira Y., Glick B. Carnitine deficiency // Int. Pediatric. — 1993. — № 8(2). — P. 219-224.

16. Suzuki T., Koizumi J. Mitochondrial Encephalopathy (ME-LAS) with mental disorders. CT, MRI and SPECT findings // Neuroradiology. — 1999. — 32. — P. 74-76.

Получено 31.07.12 □

Євтушенко С.К., Шестова О.П., Морозова Т.М.,
Євтушенко Л.Ф., Прохорова Л.М., Перепечаєнко Ю.М.,
Євтушенко І.С., Зима І.Є., Голубєва І.Н.
Донецький національний медичний університет
ім. М. Горького

НЕВРОЛОГІЧНІ ПРОЯВИ МІТОХОНДРІАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ДІТЕЙ

Резюме. У статті розглядається діагностична актуальність ранніх проявів ураження нервової системи при митохондриальних захворюваннях. Наводиться алгоритм діагностики і терапії.

Ключові слова: митохондриальна патологія, ураження нервової системи, лікування.

Yevtushenko S.K., Shestova Ye.P., Morozova T.M.,
Yevtushenko L.F., Prokhorova L.M., Perepechayenko Yu.M.,
Yevtushenko I.S., Zima I.Ye., Golubeva I.N.
Donetsk National Medical University named after M. Gorky,
Donetsk, Ukraine

NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS OF MITOCHONDRIAL DISEASES IN CHILDREN

Summary. The article deals with diagnostic value of early manifestations of nervous system diseases in mitochondrial pathologies. Algorithm of diagnosis and treatment is presented.

Key words: mitochondrial pathology, nervous system disease, treatment.