

УДК 616.039.42:616-056.8:575.191

Ю.Г. Антипкін, Л.Г. Кирилова, О.О. Мірошников, О.О. Юзва, Л.І. Ткачук

## Мітохондріальні захворювання, викликані мутаціями гена POLG: проблеми диференційної діагностики

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

PERINATOLOGIYA AND PEDIATRIYA.2019.2(78):58-66; doi 10.15574/PP.2019.78.58

Наведено огляд сучасних даних літератури стосовно мітохондріальних захворювань, пов'язаних із мутаціями гена POLG. Захворювання цієї групи мають різноманітні та неспецифічні клінічні прояви, що ускладнює їх діагностику. Такі захворювання можуть розвиватися внаслідок мутацій у власному ДНК мітохондрій або ядерних генах клітини, мають схожі клінічні прояви, однак різняться за тяжкістю перебігу та прогнозом. Дебют цих захворювань може відбуватися у віковому діапазоні від раннього дитинства до дорослого віку. Нами систематизовано сучасні уявлення про етіологію, патогенез, клініко-діагностичну характеристику та напрями лікування мітохондріальних захворювань. Наведено клінічне спостереження з власного досвіду діагностики мітохондріальної нейрогастроінтестинальної енцефалопатії, що є нетиповим проявом мутацій даного гену, проте має місце в рідкісних випадках. У наведеному нами клінічному випадку, незважаючи на підвищення трансаміназ у пацієнта в анамнезі, у подальшому не виявлялося ураження печінки, характерне для синдрому Альперса. Також у дитини не розвинулися катастрофічні резистентні до терапії епілептичні припадки, проте відмічався порівняно м'який перебіг епілептичної енцефалопатії. Натомість, у клініці домінувало рецидивне блювання, втрата ваги, відмова від вживання їжі та ознаки дисфункції шлунково-кишкового тракту за даними інструментальних обстежень. Вирішальне значення для встановлення діагнозу в цьому випадку мало молекулярно-генетичне дослідження.

На нашу думку, лікарі педіатричного профілю мають проявляти певну настороженість та своєчасно спрямовувати до дитячого невролога дітей з підозрою на мітохондріальні захворювання. З огляду на трагічний прогноз деяких захворювань цієї групи, помилки у встановленні діагнозу неприпустимі. Точний діагноз має бути встановлений якнайраніше. На сьогоднішній це можливо лише за допомогою нейрорадіологічних і молекулярно-генетичних методів.

**Ключові слова:** мітохондріальні захворювання, мітохондріальна нейрогастроінтестинальна енцефалопатія, молекулярно-генетична діагностика, мутація гена POLG.

### Mitochondrial diseases caused by mutations of the POLG gene: problems of differential diagnosis

Y.G. Antipkin, L.G. Kirilova, A.A. Miroshnikov, A.A. Yuzva

SI Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv

The article presents a review of current literature data relating to mitochondrial diseases associated with POLG-gene mutations. Diseases of this group have diverse and non-specific clinical manifestations, which makes their diagnosis a difficult task. Such diseases can develop as a result of mutations in their own mitochondrial DNA or nuclear cell genes, similar clinical manifestations, however, may differ in severity of flow and prognosis. The onset of these diseases can occur in the age range from early childhood to adulthood. Based on analysis of various literature sources, modern views on etiology, pathogenesis, clinical and diagnostical characteristics and therapeutic approaches to POLG-related mitochondrial diseases were generalized and systematically examined. Clinical case of a child with mitochondrial neurogastrointestinal encephalopathy, which is an atypical manifestation of POLG-gene mutations was also presented. In the clinical case presented, despite an increase in transaminases in the patient in history, no further liver damage characteristic of Alpers syndrome was observed. Also, the child did not develop catastrophic epileptic seizures resistant to therapy, however, a relatively mild course of epileptic encephalopathy was registered. However, the clinic was dominated by recurrent vomiting, weight loss, refusal to eat and signs of gastrointestinal dysfunction according to instrumental examinations. In this case, molecular genetic research was crucial for the diagnosis.

In our opinion, pediatric physicians should have a certain level of alertness and promptly refer children with suspected mitochondrial disease to children's neurologists. Despite the tragic prognosis of certain diseases of this group, errors in their diagnosis are unacceptable. Accurate diagnosis should be made as early as possible. Today, this is possible only with the help of neuroradiological and molecular genetic methods.

**Key words:** mitochondrial diseases, mitochondrial neurogastrointestinal encephalopathy, molecular genetic diagnosis, POLG gene mutation.

### Мітохондріальні захворювання, вызванні мутаціями гена POLG: проблеми диференціальної діагностики

Ю.Г. Антипкін, Л.Г. Кириллова, А.А. Мірошников, А.А. Юзва, Л.І. Ткачук

ГУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка Е.М. Лук'янової НАМН України», г. Київ

Представлен обзор современных данных литературы по митохондриальным заболеваниям, связанным с мутациями гена POLG. Заболевания этой группы имеют различные и неспецифические клинические проявления, что усложняет их диагностику. Такие заболевания могут развиваться вследствие мутаций в собственном ДНК митохондрий или ядерных генах клетки, имеют схожие клинические проявления, однако отличаются по тяжести течения и прогнозу. Дебют этих заболеваний может происходить в возрастном диапазоне от раннего детства до взрослого возраста. Нами систематизированы современные представления об этиологии, патогенезе, клинико-диагностической характеристике и направлении лечения данного заболевания. Приведено клиническое наблюдение из собственного опыта диагностики митохондриальной нейрогастроинтестинальной энцефалопатии, которая является нетипичным проявлением мутаций данного гена, однако имеет место в редких случаях. В приведенном нами клиническом случае, несмотря на повышение трансаминаз у пациента в анамнезе, в дальнейшем не выявлялось поражение печени, характерное для синдрома Альперса. Также у ребенка не развились катастрофические резистентные к терапии эпилептические припадки, однако отмечалось сравнительно мягкое течение эпилептической энцефалопатии. При этом в клинике доминировали рецидивирующая рвота, потеря веса, отказ от еды и признаки дисфункции желудочно-кишечного тракта по данным инструментальных обследований. Решающее значение для постановки диагноза в этом случае имело молекулярно-генетическое исследование.

По нашему мнению, врачи педиатрического профиля должны проявлять определенную настороженность и своевременно направлять к детскому неврологу детей с подозрением на митохондриальные заболевания. С учетом трагического прогноза некоторых заболеваний этой группы, ошибки в постановке диагноза недопустимы. Точный диагноз должен быть поставлен как можно раньше. На сегодняшний день это возможно только с помощью нейрорадиологических и молекулярно-генетических методов.

**Ключевые слова:** митохондриальные заболевания, митохондриальная нейрогастроинтестинальная энцефалопатия, молекулярно-генетическая диагностика, мутация POLG гена.

## Вступ

Мітохондріальні захворювання мають різноманітні та неспецифічні клінічні прояви, що ускладнює їх діагностику. Захворювання цієї групи можуть розвиватися внаслідок мутацій у власному ДНК мітохондрій або ядерних генах клітини.

Синдроми деплеції (виснаження) мітохондріальної ДНК (мтДНК) — група аутосомно-рецесивних розладів, що викликаються зниженням кількості мтДНК в уражених тканинах.

POLG є ядерним геном, мутації в якому спричиняють тяжкі мітохондріальні захворювання внаслідок порушення реплікації мтДНК [6].

Захворювання цієї групи мають схожі клінічні прояви, однак різняться за тяжкістю перебігу та прогнозом. Ці захворювання можуть дебютувати у віковому діапазоні від раннього дитинства до дорослого віку. У роботі наведено клінічний випадок рідкісного захворювання, викликаного мутацією POLG — мітохондріальної нейрогастроінтестинальної енцефалопатії, що демонструє складність діагностичного пошуку при мітохондріальних захворюваннях.

## Етіологія та патогенез

POLG — ген, що кодує каталітичну субодиницю мтДНК-полімерази, яка називається ДНК-полімераза-гамма. Ген розташований у хромосомному локусі 15q25 [23]. Мутації гена POLG порушують активність мтДНК-полімерази та викликають захворювання з переважним ураженням нервової системи та печінки. Зазначені захворювання належать до синдромів деплеції мтДНК, оскільки при них зменшується кількість мтДНК в уражених тканинах. POLG є одним із 30 ядерних генів, мутації в яких зумовлюють мітохондріальні захворювання.

Мутації в гені POLG викликають синдром Альперса, синдром атаксії-невропатії, доміную та рецесивну форми прогресуючої зовнішньої офтальмоплегії, а також інші розлади органів та систем, що не об'єднуються в певний синдром [29]. Усього відомо 180 мутацій ДНК-полімерази-гамма, які можуть виникати в усіх екзонах гена POLG [3]. Більшість домінуючих мутацій спричиняють захворювання з дебютом у дорослому віці, тоді як при рецесивних мутаціях симптоми дебютують у дитинстві. Пацієнти з аутосомно-рецесивними захворюваннями мають складні гетерозиготні мутації з майже необмеженою кількістю можливих комбінацій.

## Клінічні прояви

Виділяють такі клінічні форми захворювань, пов'язаних із мутаціями гена POLG.

**Синдром Альперса—Хаттенлочера (Alpers—Huttenlocher syndrome)** — зустрічається з частотою 1 випадок на 100 тис. осіб. Має ранній початок і тяжкий перебіг зі швидким прогресуванням. Класична тріада симптомів включає резистентні до лікування епілептичні напади, що призводять до енцефалопатії, прогресуючий регрес психомоторного розвитку та ураження печінки, однак можливі й інші прояви. Синдром Альперса дебютує в дитячому віці від 2 міс. до 8 років, але частіше — у дитячому віці 2–4 роки [24].

Діти із синдромом Альперса розвиваються нормально до початку епілептичних нападів, що часто є першим проявом захворювання та відмічаються в більшості пацієнтів. Переважно виникають мікродонічні або генералізовані тоніко-клонічні напади, які швидко прогресують із можливим розвитком *epilepsia partialis continua* або епілептичного статусу. У неврологічному статусі відмічаються дифузна м'язова гіпотонія, атаксія, моторна незграбність, дискоординація рухів. Ураження печінки може виникати в будь-який час, іноді з'являючись тільки на термінальній стадії, однак печінкова недостатність розвивається майже в усіх пацієнтів [7]. Клінічні прояви та швидкість прогресування розладу можуть значно різнитися в різних пацієнтів, однак синдром Альперса завжди закінчується фатально.

Захворювання вперше описав американський невролог Bernard Jacob Alpers у 1931 р. на прикладі 4-місячної дівчинки з резистентними епілептичними нападами, яка нормально розвивалася до їх початку [2]. Через 45 років Peter Huttenlocher встановив аутосомно-рецесивний характер успадкування цього захворювання та описав характерні ураження печінки та зміни в лікворі [16].

Через 25 років Harding В. виділив такі симптоми захворювання, як нормальний ранній розвиток, раптовий початок регресу навичок, поганий набір маси тіла, епізоди блювання та виражена м'язова гіпотонія [13].

У 1996 р. Ropp P.A. et al. відкрили функції ДНК-полімерази-гамма [2], а у 1999 р. група дослідників на чолі з Naviaux R. встановила дефіцит активності мтДНК-полімерази-гамма при синдромі Альперса [21].

У 2001 р. описали першого пацієнта з мутацією мтДНК-полімерази-гамма, у якого відмічалася прогресуюча зовнішня офтальмоплегія [27]. У 2004 р. встановили взаємозв'язок між синдромом Альперса та мутацією гена POLG [20].

Таблиця 1

## Діагностичні критерії синдрому Альперса

1. Тріада клінічних проявів: резистентні епілептичні напади, регрес психомоторного розвитку та ураження печінки
2. За відсутності ураження печінки або додаткових діагностичних критеріїв, діагноз може бути підтверджений за допомогою секвенування гена POLG, біопсії печінки або аутопсії
3. Додаткові критерії (необхідно хоча б 2 з 11 критеріїв): — виявлення на магнітно-резонансній спектроскопії головного мозку зниження N-ацетиласпартату, нормального рівня креатиніну та підвищення лактату; — підвищений рівень білка у лікворі (>100 мг/дл); — прогресуючі атрофічні зміни головного мозку, переважно центральних, ніж кортикальних відділів, із розвитком вентрикуломегалії, за даними магнітно-резонансної томографії (МРТ) головного мозку; — виявлення як мінімум на одній електроенцефалограмі (ЕЕГ) мультифокальної пароксизмальної активності з високоамплітудним уповільненим дельта-ритмом (200–1000 мкВ) та спайками/поліспайками (10–100 мкВ, 12–25 Гц); — кортикальна сліпота або атрофія зорових нервів; — порушення зорових викликаних потенціалів та нормальні результати електроретинографії; — деплеція в мтДНК скелетних м'язів або печінки (близько 35 % ДНК); — дефіцит активності ДНК-полімерази-гамма ( $\leq 10\%$ ) у скелетних м'язах або печінці; — підвищений рівень лактату у крові або лікворі (>3 ммоль/л) або хоча б один епізод гострої печінкової недостатності; — ізольований дефіцит комплексу IV мітохондрій або поєднання дефіциту комплексів I, III, та IV ( $\leq 20\%$ від норми) при дослідженні дихального ланцюга мітохондрій печінки; — сибілінг із підтвердженим синдромом Альперса

У 1999 р. розробили діагностичні критерії синдрому Альперса (табл. 1) [21].

При синдромі Альперса знижується активність цитохром-С-оксидази мітохондрій печінки, що призводить до прогресуючої гепатомегалії, жирової дистрофії та фіброзу печінки. Вальпроєва кислота викликає апоптоз клітин печінки, що призводить до фатального токсичного гепатиту в дітей із синдромом Альперса [1]. Внутрішньовенне введення L-карнітину та відміна вальпроєвої кислоти можуть зменшити прояви печінкової недостатності [5].

Поступово у хворих дітей розвивається дисфагія і порушення перистальтики кишечника унаслідок порушення функції м'язів стінок шлунково-кишкового тракту. При дисфагії встановлюють постійний шлунковий зонд і переводять дитину на парентеральне харчування [12]. Іноді в пацієнтів розвивається панкреатит [4]. Кардіоміопатія і серцева недостатність виникають у 10 % дітей із синдромом Альперса, у термінальних стадіях печінкова недостатність може посилюватися внаслідок правошлункової серцевої недостатності.

Під час гістологічних досліджень мозку виявлені ураження кори в ділянці *sulcus calcarinus* у вигляді спонгіозу, загибелі нейронів та астроцитозу, що прогресують у напрямку від поверхні до глибоких шарів кори [24].

**Міоцереброгепатопатія дитячого віку (childhood myocerebrohepatopathy spectrum – MCHS)** — спектр розладів, що зустрічаються рідше за синдром Альперса та проявляється печінковою недостатністю, затримкою або регресом психомоторного розвитку, лактат-ацидозом, міопатією, порушенням фізичного розвитку та енцефалопатією, часто з епілептичними нападами [28]. Обов'язковим є ураження печінки з розвитком її недостатності, нерідко виникає нирковий тубулярний ацидоз, панкреатит, циклічне блювання та втрата слуху. Розлади цієї групи дебютують у дітей віком від народження до 3 років, частіше протягом перших 6 міс., тобто раніше за синдром Альперса [25, 28].

Перебіг міоцереброгепатопатії відрізняється від синдрому Альперса. Захворювання може дебютувати розвитком печінкової недостатності та лактат-ацидозу, в подальшому розвивається енцефалопатія, яка не завжди супроводжується епілептичними нападами. Важливою диференційною ознакою є те, що при синдромі Альперса характерними є фармакорезистентні епілептичні напади з руйнівною енцефалопатією. Однак на практиці відрізнити обидва захворювання не завжди вдається, адже для обох характерне швидке прогресування, що призводить до ранньої смерті [21, 25].

**Міоклонічна епілепсія та сенсорна атаксія (myoclonic epilepsy myopathy sensory ataxia – MEMSA)** — спектр розладів, що проявляється епілепсією, міопатією та атаксією без розвитку офтальмоплегії. До цієї групи входить захворювання, раніше описане як спіноцеребелярна атаксія з епілепсією (SCAE). Мозочкова атаксія є першим проявом захворювання, що виникає переважно в молодих дорослих, також із часом розвивається сенсорна поліневропатія, дистальна та проксимальна міопатія, зниження толерантності до фізичних навантажень. Пізніше приєднуються фокальні, епілептичні напади, резистентні до терапії, а згодом — вторинногенералізовані [6].

**Атаксія з невропатією (ataxia neuropathy spectrum – ANS)** — включає захворювання, що раніше називали аутосомно-рецесивна мітохондріальна атаксія (mitochondrial recessive ataxia syndrome – MIRAS), а також сенсорну атаксію з невропатією, дизартрією та офтальмоплегією (sensory ataxia neuropathy dysarthria and ophthalmoplegia – SANDO) [8]. Близько 90% пацієнтів мають атаксію та невропатію, 75% пацієнтів — епілептичні напади, а близько 50% — офтальмоплегію. Міопатія відмічається в

небагатьох пацієнтів. Епілептична енцефалопатія прогресує повільно та може мати порівняно легкий перебіг. Невропатія може бути моторною, сенсорною або змішаною. У 25% спостерігаються м'язові судоми. Інші клінічні прояви включають міоклонус, сліпоту та порушення функцій печінки, зазвичай м'яке [25]. У пацієнтів можуть виникати мігреноподібні пароксизми ще задовго до дебюту захворювання, а також депресивні розлади [8].

**Аутосомно-рецесивна прогресуюча зовнішня офтальмоплегія (autosomal recessive progressive external ophthalmoplegia — arPEO)** — характеризується прогресуючою слабкістю зовнішніх м'язів ока, яка призводить до птозу та офтальмопарезу або парезу зовнішніх м'язів ока без ознак системного ураження, однак із віком можуть розвиватися інші прояви ураження гена POLG [18, 27].

**Аутосомно-домінантна прогресуюча зовнішня офтальмоплегія (autosomal dominant progressive external ophthalmoplegia — adPEO)** — проявляється, крім безпосередньо офтальмоплегії, генералізованою міопатією та часто варіабельним рівнем сенсоневральної втрати слуху, аксональною невропатією, атаксією. Серед додаткових проявів — депресія, паркінсонізм, гіпогонадизм та катаракта (варіант «хронічна прогресуюча зовнішня офтальмоплегія плюс») [19, 27].

#### Діагностика

Підтвердження діагнозу POLG-залежних захворювань базується на клінічних проявах та виявленні гомозиготного варіанта патологічного гена POLG при усіх перелічених вище захворюваннях, за винятком аутосомно-домінантної прогресуючої зовнішньої офтальмоплегії, для якої необхідно виявити гетерозиготне носійство патологічного гена.

POLG-залежні захворювання можуть бути запідозрені в осіб із поєднанням таких клінічних проявів [6, 24]:

- гіпотонія;
- затримка або регрес психомоторного розвитку;
- епілептичні напади, у т.ч. фокальні або генералізовані, епілептичний статус;
- рухові порушення, у т.ч. міоклонус, дизартрія, хореоатетоз, паркінсонізм);
- міопатія (у т.ч. птоз, офтальмоплегія, слабкість проксимальних чи дистальних м'язів кінцівок, втомлюваність та зниження толерантності до фізичних навантажень);
- цереброваскулярні порушення (інсультподібні епізоди, мігрень);

- периферична моторно-сенсорна невропатія;
- атаксія;
- психіатричні розлади, у т.ч. депресія та інші порушення настрою, психоз, деменція;
- ураження органів чуття (ретинопатія, катаракта, атрофія зорових нервів, нейросенсорна туговухість, прогресуюча глухота);
- ураження печінки та шлунково-кишкового тракту (токсичний гепатит, порушення моторики шлунково-кишкового тракту, блювання);
- ендокринопатії (цукровий діабет, передчасне згасання функції яєчників, дисфункція яєчок);
- кардіопатія.

Під час біохімічного дослідження крові можна виявити підвищення рівня трансаміназ, особливо на фоні застосування антиконвульсантів. Порушення синтетичної функції печінки призводить до гіпоглікемії, гіперамоніємії, підвищення рівня глутаміну в крові, збільшення тривалості кровотечі, гіпоальбуміємії та зниження холестерину.

На початку захворювання структурні зміни в головному мозку можуть не виявлятися, проте при прогресуванні захворювання на МРТ головного мозку можуть виявлятися вогнища гліозу (більш виражені в потиличних ділянках), а також генералізована атрофія великих півкуль. При резистентних епілептичних нападах на МРТ виявляються зони помірного гіперінтенсивного сигналу в таламусі та довгастому мозку, прогресуюча атрофія в ділянці базальних гангліїв та стовбура мозку, рідше — мозочка, в кінцевій стадії з атрофією сірої та білої речовин мозку і розвитком вторинної гідроцефалії [1].

Молекулярно-генетичне тестування можна виконувати в декілька етапів:

- моногенне тестування гена POLG для ідентифікації гомозиготних мутацій;
- мультигенні панелі, що включають декілька генів, зокрема, POLG та TWNK (перелік генів може різнитися в різних лабораторіях);
- повне геномне дослідження, що може включати секвенування ядерного генома та мтДНК.

Наводимо алгоритм молекулярно-генетичного обстеження при мітохондріальних захворюваннях (рис. 1).

#### Лікування

Діти з POLG-залежними захворюваннями потребують активного відновного лікування з



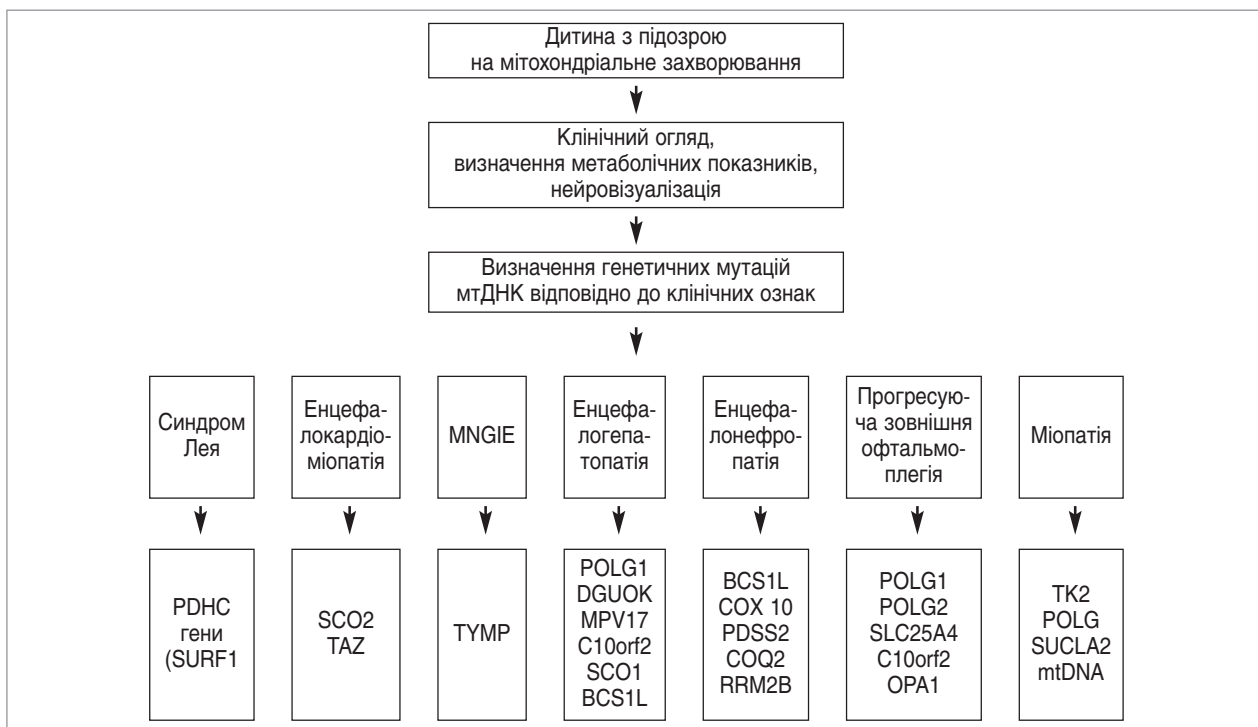


Рис. 1. Алгоритм діагностики мітохондріальних захворювань (адаптовано за Wongetal L.C., 2010)

метою попередження тяжких інвалідизуючих ускладнень, що повинно включати ерго- та фізіотерапію, мовну та логопедичну корекцію. Медикаментозне лікування є симптоматичним та спрямоване на корекцію порушень печінки, передбачає протисудомну терапію та застосування міорелаксативів при спастичності. Для запобігання ураженням печінки застосовують мінімальні дози препаратів.

Через ризик фатального ураження печінки уникають препаратів вальпроєвої кислоти. Контроль рівня трансаміназ проводять через 2–4 тиж. після введення нового антиконвульсанта.

Для поліпшення енергетичної функції мітохондрій дітям призначають: коензим Q10 (убіхінол) – 2–8 мг/кг/добу; рибофлавін – 50–400 мг/добу; L-креатин – 0,1 г/кг/добу; L-карнітин – 10–100 мг/кг/добу; аргінін – 150–300 мг/кг/добу, вітамін E – 1–2 МО/кг/добу, вітамін C – 5 мг/кг/добу, альфа-ліпоєву кислоту – 50–200 мг/добу, фолієву кислоту – 0,5–1 мг/кг/добу [15].

#### Клінічний випадок

*Дівчинка Ж.* у 2 роки перебувала на обстеженні та лікуванні у відділенні молодшого дитинства ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» з приводу частого блювання, нестійких випорожнень, відмови від вживання їжі, зниженого набору маси тіла, затримки ста-

токінетичного та психомовленнєвого розвитку, епізодів гіпоглікемії (до 1,68 ммоль/л).

Сумісно з неврологами провели консиліум та клінічно запідозрили мітохондріальне захворювання: мітохондріальну гастроінтестинальну енцефаломіопатію – враховуючи ураження нервової системи, шлунково-кишкового тракту, печінки, затримку статокінетичного та психомовленнєвого розвитку, наявність м'язової слабкості з гіпотонією, епізодів блювання, втрату ваги (маса тіла – 8 кг). Дитину перевели для дообстеження й уточнення діагнозу до відділення психоневрології.

З анамнезу відомо, що дитина народилася від I вагітності, яка перебігала на фоні загрози переривання на 3–8-му тижні, пієлонефриту – на 30-му тижні. Пологи відбулися природним шляхом у терміні 41–42 тиж., проведена медикаментозна стимуляція. Маса тіла при народженні – 3350 г, зріст – 51 см. Закричала не відразу, груди відразу не взяла. Прикладена до грудей на 3-тю добу, смоктала в'яло. Виписана додому на 8-му добу. Перебувала на змішаному вигодовуванні, смоктала в'яло, відмічалися часті зригування. Голову утримувала з 4 міс. після курсу масажу. З 5 міс. невролог діагностував синдром м'язової гіпотонії, затримку статокінетичного розвитку. З 6 міс. з'явилися поперхування при годуванні. Сіла самостійно в 1 рік, стала на ноги біля опори в 1 рік 3 міс.

Ходила тільки з підтримкою, хода була порушена за типом степажу. В 1 рік 4 міс. після перенесеної гострої респіраторної вірусної інфекції перестала вставати біля опори на ноги. З 1 року 1 міс. — підвищення трансаміназ у межах 2 норм. Проходила стаціонарне обстеження в 1 рік 6 міс. із діагнозом «Криптогенний гепатит, мінімального ступеня активності. Затримка статокінетичного і психомовленнєвого розвитку, гідроцефальний синдром, стан субкомпенсації». За даними ЕНМГ виявили ознаки зниження швидкості проведення імпульсу по периферійних нервах. В 1 рік 7 міс. Дитину обстежили в неврологічному стаціонарі, де запідозрили спінальну аміотрофію. Обстежили генетики: виключили делецію генів SMN1, SMN2. Тандемна мас-спектрометрія патологічних відхилень не виявила.

Під час огляду в соматичному статусі відмічався дефіцит маси тіла (10,5 кг) блідість шкірних покривів. У неврологічному статусі — помірна затримка мовного розвитку (говорить 2–3 слова). Плаксива, дратівлива, має прояви негативізму. Майже постійно відмічається болісний плач. Інструкції виконує вибірково, лише прості, мало цікавиться іграшками. Голова макроцефальної форми (обвід — 48 см). Черепні нерви — без відхилень. Не сідає самотійно, сидить не стійко. Не ходить. Обсяг активних рухів у лівих кінцівках знижений. М'язовий тонус у кінцівках знижений, D>S. Опора на нижні кінцівки не стійка. Крокові рухи виконує. Сухожилкові рефлексі знижені, D=S. Черевні рефлексі позитивні. Симптом Бабинського позитивний з обох сторін. Менінгеальні симптоми відсутні. Функції тазових органів не контролює.

У загальному аналізі крові — помірний лейкоцитоз, зсув лейкоцитарної формули вліво, підвищення ШОЕ (до 37 мм/год.), підвищення рівня трансаміназ (АЛТ — до 93 од/л, АСТ — до 133 од/л), білірубину (до 46 мкмоль/л), тимолової проби (до 18,3), лактату (2,97 ммоль/л, норма — до 1,24 ммоль/л).

Загальний аналіз сечі, рівень гормонів щитоподібної залози, інсуліну, соматотропного гормону у крові, концентрація органічних кислот у сечі — в межах норми. Аналіз крові на ВІЛ — негативний. За даними УЗД органів черевної порожнини — ознаки реактивних змін паренхіми печінки, підшлункової залози, спленомегалії. На езофагофіброгастроуденоскопії (ЕФГДС) — ознаки езофагіту, мегауденуму, дуоденогастрального рефлюксу. На УЗД шлун-

ка — ознаки функціональної непрохідності шлунка.

На комп'ютерній томографії (КТ) органів черевної порожнини — ознаки абдомінальної лімфаденопатії, варіанта розвитку селезінки у вигляді її додаткової долі. При ЕКГ не виявлено патології міокарда, клапанів серця. На електроенцефалографії — помірні дифузні зміни біоелектричної активності головного мозку у вигляді дезорганізації кіркової ритміки, уповільнення кіркової ритміки, помірних регіональних змін у лобно-центральных відведеннях з акцентом зліва. Під час МРТ головного мозку не виявлено вогнищевої патології головного мозку.

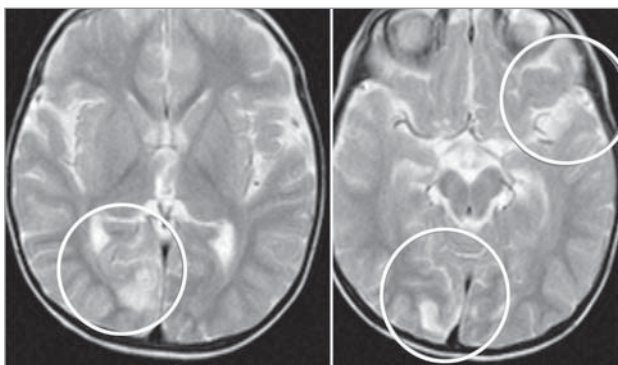
У відділенні дівчинка отримувала інфузійну та антибіотикотерапію, антиконвульсивну (леветирацетам 50 мг/кг/добу) та антиоксидантну терапію, спрямовану на підтримку енергетичного обміну (L-карнітин, цитохром С, коензим Q10, вітаміни групи В, кориліп), на фоні якої відмічалася позитивна динаміка стану: нормалізація загального та біохімічного аналізів крові, поліпшення апетиту, відсутність блювання і поперхування, збільшення активності, зникнення тремору кистей, покращення тону у кінцівках, з'явилася опора на нижні кінцівки, почала стояти біля опори, ходити з підтримкою за тулуб і за дві руки, почала цікавитися іграшками, виконувати прості інструкції, говорити 7–8 слів. Щоденно проводили контроль глікемії — відхилень від норми не виявлено.

Через місяць після виписки в дитини стався інсультподібний епізод у басейні задньої мозкової артерії справа (рис. 2), унаслідок чого розвинувся лівобічний геміпарез, частішали міоклонічні напади. Через 1 рік на МРТ — ознаки атрофічних змін кори та білої речовини правої нижньої тім'яної ділянки як наслідок перенесеного цитотоксичного набряку (рис. 3).

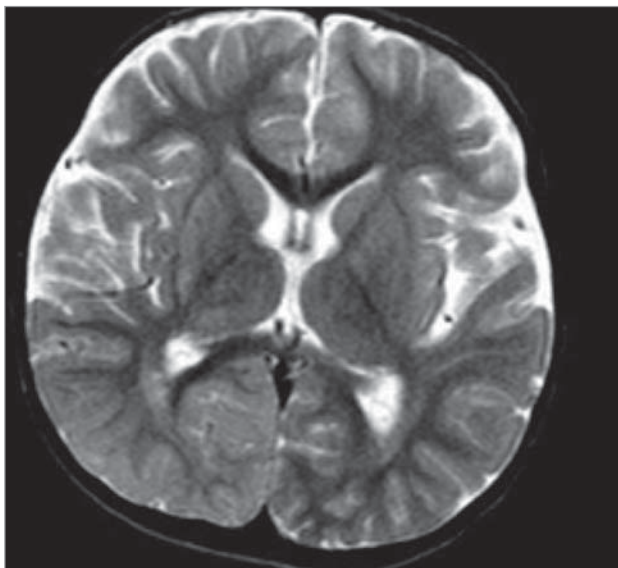
Під час мультигенного обстеження мутації ядерних генів, пов'язаних із мітохондріальними захворюваннями, в дитини виявили дві мутації гена POLG у компаунд-гетерозиготному стані: C1760T: p.P587Lu 10-му екзоні гена, та A2591T: p.N8641 у 16-му екзоні. Пряме секвенування гена POLG підтвердило виявлені мутації. Подальше обстеження у матері дитини виявило носійство мутації C1760T: p.P587L, а у батька — A2591T: p.N8641 у гетерозиготному стані.

#### Обговорення

Відомо, що пацієнти з мутаціями в гені POLG можуть мати широкий спектр клінічних проявів,



**Рис. 2.** МРТ головного мозку дитини з мутаціями гена POLG. Ознаки інсультподібних епізодів у правій потиличній та лівій скроневій ділянках



**Рис. 3.** МРТ головного мозку дитини з мутаціями гена POLG. Ознаки атрофічних змін кори та білої речовини правої нижньої тім'яної ділянки як наслідок перенесеного цитотоксичного набряку

однак співвідношення між генотипом та фенотипом на сьогодні до кінця не зрозумілі. На думку деяких дослідників [9], можна виділити 4 основні клінічні варіанти POLG-залежних захворювань: 1) гепатоенцефалопатія; 2) енцефалопатія; 3) прогресуюча зовнішня офтальмоплегія; 4) інші клінічні прояви, у т.ч. атаксія, дисфагія, невропатія, міопатія, кардіоміопатія, кортикальна сліпота, епілептичні припадки, міоклонус, діабет, деменція, дисфункція щитоподібної залози, втрата слуху та серцеві блокади. Серед виділених фенотипів у дітей частіше відмічається гепатоенцефалопатія, тоді як у дорослих — прогресуюча зовнішня офтальмоплегія та міопатія, часто в поєднанні з атаксією та аксональною сенсомоторною поліневропатією.

Ми навели клінічний випадок дитини з двома гетерозиготними місенс-мутаціями гена POLG1. У дитини виявили дві мутації гена POLG у компаунд-гетерозиготному стані —

C1760T, A2591T. Таким чином, йдеться про дві різні мутації в одному гені, одна з яких — від матері, а інша патологічна алель — від батька. Ці мутації описані в науковій літературі далеко не вперше. Відомо, що мутація C1760T, розташована у 10-му екзоні гена POLG, може поєднуватися з іншими мутаціями. Kurt V. et al. повідомили про 5-місячну дитину з поєднанням мутації C1760T та мутацій G3406A (21 екзон) і C752T (13 екзон), в якій розвинувся інфантильний гепатоцеребральний синдром деплеції мтДНК. В іншій пацієнтки — 35-річної жінки з поєднанням мутацій C1760T, G3616A (21 екзон) та C752T (13 екзон) відмічалася прогресуюча зовнішня офтальмоплегія та міопатія [17].

Harris et al. навели випадок розвитку у 4-річного хлопчика захворювання, схожого клінічно на розсіяний енцефаломієліт, при якому підвищився лактат у сироватці крові, що свідчило про мітохондріальну дисфункцію. Секвенування гена POLG виявило компаунд гетерозиготні мутації C752T (T251I) та C1760T (P587L) [14].

Filosto et al. описав двох пацієнтів із мутацією C1760T. В одного з них — чоловіка віком 61 рік, відмічалася м'язова слабкість, прогресуюча зовнішня офтальмоплегія, атаксія, зниження толерантності до фізичних навантажень, а також дисфункція шлунково-кишкового тракту у вигляді закрепів, діареї та спазмів у животі. В іншого пацієнта з 7 років відмічалася втрата слуху, пізніше розвинулися порушення координації та диплопія, гіпогонадізм, слабкість орофарингеальних м'язів, двобічний птоз та офтальмопарез, слабкість у кінцівках [10].

Pereira et al. навели C1760T у переліку відомих мутацій ядерної ДНК та зазначили, що вона відмічалася в декількох сімейних випадках, також у 2 сибсів. Таку мутацію пов'язали з розвитком синдрому деплеції мтДНК, за клінікою схожого на MNGIE (Mitochondrial DNA depletion syndrome 4B (MNGIE type)). Мутацію A2591T виявили у двох сестер із цим захворюванням [22].

Відомо, що мітохондріальна нейрогастроінтестинальна енцефалопатія — аутосомно-рецесивне нейродегенеративне захворювання, пов'язане з дефіцитом тимідинфосфорилази, що призводить до високого рівня тимідину в плазмі та характерного клінічного фенотипу. Хвороба характеризується клінічно птозом, прогресуючим зовнішньою офтальмоплегією, порушенням моторики шлунково-кишкового

тракту, кахексією, периферичною нейропатією та лейкоенцефалопатією. Класичну мітохондріальну нейрогастроінтестинальну енцефалопатію викликають мутації гена ТУМР, однак описано рідкісні випадки фенотипу, подібного до цього захворювання, пов'язані з мутаціями генів RRM2B та POLG (C752T, C1760T, A2591T). Серед 92 пацієнтів із рецесивними мутаціями гена POLG у 3,3 % пацієнтів відмітили прояви мітохондріальної нейрогастроінтестинальної енцефалопатії, однак без ознак лейкоенцефалопатії. У цій групі пацієнтів виявили мутації W748S, R953C, W748S та A467T [11, 26].

### Висновки

Мутації гена POLG здатні викликати широкий спектр розладів зі значно варіабельним фенотипом, у т.ч. з ураженням шлунково-кишкового тракту. Фенотип мітохондріальної нейрогастроінтестинальної енцефалопатії (MNGIE) є нетиповим для мутацій зазначеного гена, проте має місце в рідкісних випадках. Такі розлади, з одного боку, необхідно диференціювати з іншими POLG-залежними захворюваннями, передусім із синдромом Альперса, а з іншого боку, — з класичною мітохондріальною нейрогастроінтестинальною енцефалопатією, що виникає внаслідок

док мутації гена ТУМР. У наведеному нами клінічному випадку, незважаючи на підвищення трансаміназ у пацієнта в анамнезі, у подальшому не виявили ураження печінки, характерне для синдрому Альперса. Також у дитини не розвинулися катастрофічні резистентні до терапії епілептичні припадки, проте відмічався порівняно м'який перебіг епілептичної енцефалопатії. Натомість, у клініці домінувало рецидивне блювання, втрата ваги, відмова від вживання їжі та ознаки дисфункції шлунково-кишкового тракту за даними інструментальних обстежень. Вирішальне значення для встановлення діагнозу в цьому випадку мало молекулярно-генетичне дослідження.

На нашу думку, лікарі педіатричного профілю мають проявляти певну настороженість та своєчасно спрямовувати до дитячого невролога дітей з підозрою на мітохондріальне захворювання. З огляду на трагічний прогноз деяких мітохондріальних захворювань, помилки у встановленні діагнозу неприпустимі. Точний діагноз має бути встановлений якнайраніше. На сьогоднішній день можливо лише за допомогою нейрорадіологічних і молекулярно-генетичних методів.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

### ЛІТЕРАТУРА

1. Батышева ТТ, Трепилец ВМ, Ахадова ЛЯ, Голосная ГС. (2015). 14 Синдром Альперса—Хуттенлохера. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 7 (1): 46—55.
2. Alpers BJ. (1931). 7 Diffuse progressive degeneration of the gray matter of the cerebrum. Arch. Neurol. Psychiatry. 25: 469—505
3. Anagnostou M, Ng Y, Taylor R and McFarland R. (2016). 4 Epilepsy due to mutations in the mitochondrial polymerase gamma (POLG) gene: A clinical and molecular genetic review. Epilepsia. 57 (10): 1531—1545.
4. Bai HX, MA MH et al. (2011). 17 Novel characterization of drag-associated pancreatitis in children. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 53: 423—428.
5. Bohan TP, Helton E et al. (2001). 15 Effect of L-carnitine treatment for valproate-induced hepatotoxicity. Neurology. 56: 1405—1409.
6. Cohen B et al. (2005). 1 POLG-Related Disorders in GeneReviews. Seattle, WA: University of Washington.
7. Eggar J, Harding BN, Boyd SG, Wilson J, Erdohazi M. (1987). 6 Progressive neuronal degeneration of childhood (PNDC) with liver disease. Clin Pediatr. 26: 167—173.
8. Fadic R, Russell JA, Vedanarayanan VV, Lehar M, Kuncel RW, Johns DR. (1997). 20 Sensory ataxic neuropathy as the presenting feature of a novel mitochondrial disease. Neurology. 49: 239—245.
9. Ferrari G, Futterer N, Ahola S, Lamantea E, Prokisch H, Lochmuller H, McFarland R, Ramesh V, Klopstock T, Freisinger P, Salvi F, Mayr JA, Sarter R, Tesarova M, Zeman J, Udd B, Taylor RW, Turnbull D, Hanna M, Fialho D, Suomalainen A, Zeviani M, Chinnery PF. (2006). 24 Phenotypic spectrum associated with mutations of the mitochondrial polymerase gamma gene. Brain. 129: 1674—1684.
10. Filosto M, Mancuso M, Nishigaki Y, Pancrudo J, Harati Y, Gooch C, Mankodi A, Bayne L, Bonilla E, Shanske S, Hirano M and DiMauro S. (2003). 27 Clinical and Genetic Heterogeneity in Progressive External Ophthalmoplegia Due to Mutations in Polymerase  $\gamma$ . Archives of Neurology. 60 (9): 5534.
11. Genome. jp. (2018). 29 KEGG DISEASE: Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. [online]. [https://www.genome.jp/dbget-bin/www\\_bget?ds:H01390](https://www.genome.jp/dbget-bin/www_bget?ds:H01390) [Accessed 23 Jul. 2018].
12. Giordano C, Powell H. (2009). 16 Fatal congenital myopathy and gastrointestinal pseudoobstruction due to POLG1 mutations. Neurology. 72: 1103—1105.
13. Harding BN, Egger J, Portmann B et al. (1986). 9 Progressive neuronal degeneration of childhood with liver disease. A pathological study. Brain. 109: 181—206.
14. Harris MO, Walsh LE, Hattab EM, Golomb MR. (2010). 26 Is it ADEM, POLG, or both? Archives of Neurology. 67 (4): 493—496. Doi: 10.1001/archneurol.2010.36.
15. Horvath R, HudsAvula, Parikh S, Demarest S, Kurz J and Gropman A. (2014). 23 Treatment of Mitochondrial Disorders. Current Treatment Options in Neurology, 16 (6): 3452.
16. Huttenlocher PR, Solitare GB, Adams G. (1976). 8 Infantile diffuse cerebral degeneration with hepatic cirrhosis. Arch. Neurol. 33: 186—192.
17. Kurt B, Naini A, Copeland W, Lu J, DiMauro S and Hirano M. (2012). 25 A novel POLG gene mutation in a patient with SANDO. Journal of Experimental and Integrative Medicine. 2 (2): 181.
18. Lamantea E, Tiranti V, Bordoni A, Toscano A, Bono F, Servidei S, Papadimitriou A, Spelbrink H, Silvestri L, Casari G, Comi GP, Zeviani M. (2002). 21 Mutations of mitochondrial DNA polymerase gammaA are a frequent cause of autosomal dominant or recessive progressive external ophthalmoplegia. Ann. Neurol. 52: 211—219.
19. Luoma P, Melberg A, Rinne JO, Kaukonen JA, Nupponen NN, Chalmers RM, Oldfors A, Rautakorpi I, Peltonen L, Majamaa K, Somer H, Suomalainen A. (2004). 22 Parkinsonism, premature menopause, and mitochondrial DNA polymerase gamma mutations: clinical and molecular genetic study. Lancet. 364: 875—882.



20. Naviaux RK, Nguyen KV. (2004). 13 POLG mutations associated with Alpers syndrome and mitochondrial DNA depletion. *Ann. Neurol.* 55: 706–712.
21. Naviaux RK, Nyhan WL, Barshop BA et al. (1999). 11 Mitochondrial DNA polymerase gamma deficiency and mtDNA depletion in a child with Alpers' syndrome. *Ann. Neurol.* 45: 54–58.
22. Pereira L, Soares P, Triska P, Rito T, van der Waerden A, Li B, Radivojac P and Samuels D. (2014). 28 Global human frequencies of predicted nuclear pathogenic variants and the role played by protein hydrophobicity in pathogenicity potential. *Scientific Reports.* 4 (1): 352.
23. Ropp P and Copeland W. (1996). 2 Cloning and Characterization of the Human Mitochondrial DNA Polymerase, DNA Polymerase  $\gamma$ . *Genomics.* 36 (3): 449–458.
24. Saneto R, Cohen B, Copeland W and Naviaux R. (2013). 5 Alpers-Huttenlocher Syndrome. *Pediatric Neurology.* 48 (3): 167–178.
25. Saneto RP, Naviaux RK. (2010). 19 Polymerase gamma disease through the ages. *Dev. Disabil. Res. Rev.* 16: 163–174.
26. Tang S, Dimberg EL, Milone M, Wong LJ (2012). 30 Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE)-like phenotype: an expanded clinical spectrum of POLG1 mutations. *J. Neurol.* 259: 862–868.
27. Van Goethem G, Dermaut B, Lofgren A et al. (2001). 12 Mutation of POLG is associated with progressive external ophthalmoplegia characterized by mtDNA deletions. *Nat. Genet.* 28: 211–212.
28. Wong L-JC, Naviaux RK, Brunetti-Pierri N, Zhang Q, Schmitt ES, Truong C, Milone M, Cohen BH, Wical B, Ganesh J, Basinger AA, Burton BK, Swoboda K, Gilbert DL, Vanderver A, Saneto RP, Maranda B, Arnold G, Abdenur JE, Waters PJ, Copeland WC. (2008). 18 Molecular and clinical genetics of mitochondrial diseases due to POLG mutations. *Hum Mut.* 29: E150-E172.
29. Yakubovskaya E, Chen Z, Carrodeguas JA et al. (2006). 3 Functional human mitochondrial DNA polymerase  $\gamma$  forms a heterotrimer. *J. Biol. Chem.* 281: 374–382.

### Сведения об авторах:

**Антипкин Юрий Геннадиевич** — д.мед.н., проф., акад. НАМН Украины, директор, зав. отделения заболеваний органов дыхания и респираторных аллергозов у детей ГУ «ИПАГ имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-80-67.

**Кирилова Людмила Григорьевна** — д.мед.н., науч. руководитель отделения психоневрологии для детей с перинатальной патологией и орфанными заболеваниями ГУ «ИПАГ имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

**Мирошников Александр Александрович** — к.мед.н., мл.н.с. отделения психоневрологии для детей с перинатальной патологией и орфанными заболеваниями ГУ «ИПАГ имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

**Юзва Александр Александрович** — мл.н.с. отделения психоневрологии для детей с перинатальной патологией и орфанными заболеваниями ГУ «ИПАГ имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

**Ткачук Людмила Ивановна** — вед.н.с. отделения психоневрологии для детей с перинатальной патологией и орфанными заболеваниями ГУ «ИПАГ имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Статья поступила в редакцию 12.02.2019 г.; принята в печать 1.06.2019 г.

## Шановні колеги!



### XXI Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання педіатрії»

18–20 вересня 2019 р., м. Львів

Запрошуємо Вас взяти участь в роботі XXI Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання педіатрії», присвяченої пам'яті члена-кореспондента НАН, АМН України, професора В.М. Сідельникова та 75-річчю кафедри педіатрії №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (Сідельниковських читань), яка внесена до проекту Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які будуть проводитись у 2019 році МОЗ України та НАМН України.

Конференція відбудеться 18–20 вересня 2019 року на базі Львівського національного медичного університету імені Д. Галицького.

Під час читань 18–19 вересня 2019 року будуть розглянуті питання первинної медичної допомоги дітям; сучасні підходи до діагностики, лікування та профілактики поширених захворювань дитячого віку на засадах доказової медицини; пріоритетні завдання педіатричної науки та практики;

актуальні питання імунізаційної профілактики, антибіотикорезистентності, запобігання поліпрагмазії та ін.

До участі у Всеукраїнській науково-практичній конференції запрошуються лікарі-педіатри, лікарі зі спеціальності «загальна практика – сімейна медицина», лікарі інших педіатричних спеціальностей, організатори охорони здоров'я, завідувачі та співробітники педіатричних кафедр та кафедр сімейної медицини закладів вищої освіти та закладів післядипломної освіти, профільних науково-дослідних установ МОЗ України та НАМН України.

У відповідності до чинного законодавства, учасники конференції в установленому порядку отримають сертифікат, який надає відповідну кількість балів для атестації на присвоєння (підтвердження) лікарської кваліфікаційної категорії.

**З більш детальною інформацією можна ознайомитись <http://www.conference-sidelnikov.org.ua/>**