

Диагностика и профилактика ядерно-кодируемых митохондриальных заболеваний у детей

Е.А. Николаева

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии, Москва

Diagnostics and prevention of nuclear-encoded mitochondrial diseases in infants

Е.А. Nikolaeva

Research Clinical Institute of Pediatrics, Moscow

Представлен анализ публикаций последних лет, посвященных клиническим проявлениям, вопросам диагностики митохондриальной патологии, обусловленной дефектами ядерных генов. В научный анализ были включены около 100 генов. В соответствии с кодируемым белком и его функцией выделены 9 групп генов, оказывающих влияние на процессы клеточной биоэнергетики. По срокам манифестации заболевания разделены на группы: болезни раннего возраста (в том числе новорожденных), детского возраста, подростков и взрослых. Обращено внимание на трудность идентификации отдельных форм заболеваний в силу клинического полиморфизма проявлений мутаций отдельных генов и в то же время большого сходства клинических симптомокомплексов, обусловленных разными энзимными и генными дефектами. Представлены дополнительные критерии дифференциальной диагностики заболеваний: 3-метилглутаконовая ацидурия, деплеция и множественные делеции митохондриальной ДНК. Сделан вывод о необходимости более широкого внедрения метода полного экзомного секвенирования, позволяющего выявлять не только часто встречающиеся, но и редкие генные мутации ядерной ДНК. Идентификация генного дефекта дает возможность медико-генетического консультирования и профилактики распространения тяжелой патологии в семье.

Ключевые слова: дети, митохондриальные заболевания, симптомы, ядерная ДНК, митохондриальная ДНК, деплеция, множественные делеции, 3-метилглутаконовая ацидурия, диагностика, полное экзомное секвенирование.

The paper analyses recent publications on the clinical manifestations and diagnosis of mitochondrial diseases caused by defects in nuclear genes. A scientific analysis included about 100 genes. According to the encoded protein and its function, the author has identified 9 gene groups that affect the processes of cellular bioenergy. By the time of their manifestation, the diseases were divided into groups: those of early childhood (including neonatality), childhood, adolescence, and adulthood. Attention is drawn to difficulties to identify some forms of the diseases in view of the clinical polymorphism of manifestations of mutations in individual genes and, at the same time, many similarities between clinical symptom complexes caused by different enzyme and gene defects. There are additional criteria for the differential diagnosis of the diseases: 3-methylglutaconic aciduria, depletions and multiple depletions of mitochondrial DNA. It is concluded that it is necessary to more extensively introduce the whole-exome sequencing test that can reveal not only common, but also rare gene mutations in nuclear DNA. Gene defect identification permits medical genetic counselling and prevention of the spread of severe pathology in the family.

Key words: children, mitochondrial diseases, symptoms, nuclear DNA, mitochondrial DNA, depletion, multiple deletions, 3-methylglutaconic aciduria, diagnosis, whole-exome sequencing test.

Митохондриальные болезни составляют большую группу патологических состояний, связанных с генетически детерминированными нарушениями клеточной биоэнергетики. Заболевания отличаются тяжестью и прогрессирующим характером клинических проявлений, внося значительный вклад в этиологическую структуру инвалидности и смертности детей и взрослых. Первоначально митохондриальная патология рассматривалась как исключительно ред-

кая, но в настоящее время ее суммарная распространенность оценивается как 1:5000—1:10 000 населения [1—3], что обусловлено улучшением диагностики, а также расшифровкой недифференцированных состояний и выделением новых форм заболеваний, связанных с дефектами биоэнергетики.

Энергетический обмен человека представляет собой сложный, многоступенчатый процесс метаболических преобразований, основные этапы которого происходят в митохондриях и ведут к аккумуляции макроэргических соединений, что обеспечивает жизнедеятельность клетки и всего организма. Выраженная гетерогенность митохондриальных заболеваний обусловлена двойным генетическим кодированием биоэнергетического метаболизма, который контролируется и ядерной, и митохондриальной ДНК.

© Е.А. Николаева, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 2:19–28

Адрес для корреспонденции: Николаева Екатерина Александровна — д.м.н., гл.н.с. отделения психоневрологии и наследственных заболеваний с нарушением психики Научно-исследовательского клинического института педиатрии

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

В историческом плане при изучении данной патологии большее внимание было уделено болезням, связанным с дефектами митохондриальной ДНК. В 80-е годы XX века был расшифрован митохондриальный геном человека и выявлены первые мутации митохондриальной ДНК. К началу нынешнего столетия было идентифицировано около 100 точковых мутаций и вариантов делеций митохондриального генома, и только после этого были впервые установлены мутации ядерной ДНК, ведущие к дефициту комплекса I и комплекса II дыхательной цепи и тяжелой митохондриальной энцефаломиопатии [4, 5].

Распространенность ядерно-кодируемых митохондриальных заболеваний

Результаты проведенных к настоящему времени исследований показали, что состояния, обусловленные мутациями митохондриальной ДНК, представляют меньшую часть рассматриваемой патологии, а большая часть — связана с дефектами генов ядерной ДНК. Частота ядерно-кодируемых состояний неизвестна. Предполагается, что у взрослых они ответственны за $1/2$ случаев митохондриальных болезней, у детей — до 80% [6, 7]. Например, показано, что при митохондриальных заболеваниях часто страдает комплекс I дыхательной цепи (около 25% случаев митохондриальной патологии у детей), функционирование которого, по-видимому, определяют не менее 300 генов, из них только 7 локализованы на митохондриальной ДНК [8, 9]. Однако подчеркивается трудность выявления мутаций ядерных генов.

Вызывают интерес результаты обследования новорожденных и детей раннего возраста с митохондриальными заболеваниями. При наблюдении большой группы детей ($n=87$) на основании анализа родословных более чем у $1/3$ ($n=31$) был заподозрен аутосомно-рецессивный характер болезни вследствие мутации ядерных генов. При молекулярно-генетическом обследовании ($n=41$) митохондриальные мутации были установлены более чем в $1/2$ случаев (у 25 детей), а ядерные — только у 8 пациентов, что, по мнению авторов, подтверждает трудность их идентификации [10]. В то же время, по данным других авторов, мутации ядерной ДНК были определены у большинства обследованных детей — у 10 из 13 и у 36 из 49; у остальных были идентифицированы митохондриальные мутации [8, 11]. Это подчеркивает значимость дефектов ядерной ДНК в митохондриальной патологии новорожденных и детей раннего возраста.

Классификация ядерных генов, кодирующих митохондриальные заболевания

К настоящему моменту предполагается наличие около 1200 генов ядерной ДНК, мутации которых ведут к формированию митохондриальной патологии, причем этот список быстро пополняется генами-кандидатами [12, 13]. Хотя единой классификации указанных генов не существует, на основании сведений

литературы [6, 14–20] можно выделить, по крайней мере, 9 групп генов в соответствии с кодируемым белком и его функцией (табл. 1). При этом обращает внимание большое количество генов (более 20), обеспечивающих синтез отдельных полипептидов дыхательной цепи (большая часть из них отвечает за субъединицы комплекса I), а также генов (около 20), контролирующих факторы сборки и функционирования комплексов дыхательной цепи на митохондриальной мембране. Тип наследования заболеваний преимущественно аутосомно-рецессивный, реже — X-сцепленный, в отдельных случаях — аутосомно-доминантный.

Клинические проявления ядерно-кодируемых митохондриальных заболеваний

Большинство форм митохондриальных болезней, обусловленных мутациями ядерного генома, характеризуется мультисистемностью поражения. Клиническая симптоматика чрезвычайно разнообразна и представлена большим числом симптомокомплексов, или клинических фенотипов. Различные комбинации признаков обусловили появление многих акронимных названий, что не всегда оправдано, так как не отражает генез заболеваний и не вполне соответствует клиническим симптомам, в том числе манифестирующим с возрастом, по мере прогрессирования болезни. К тому же отдельные акронимы дублируют друг друга. Приводим некоторые акронимы: SANDO — сенсорная атактическая нейропатия, дизартрия, офтальмопарез; SCAE — спиноцеребеллярная атаксия с эпилепсией; IOSCA — младенческая спиноцеребеллярная атаксия; MIRAS — митохондриальный рецессивный атактический синдром; MEMSA — миоклонус-эпилепсия, миопатия, сенсорная атаксия; DCMA — дилатационная кардиомиопатия с атаксией. Большинство митохондриальных заболеваний не входит в категорию акронимов.

Как показывает анализ литературы, по срокам появления первых признаков ядерно-кодируемые митохондриальные заболевания можно разделить на три группы:

- болезни детей раннего возраста, в том числе новорожденных (около 20 клинических фенотипов);
- болезни детского возраста (не менее 6 фенотипов);
- болезни подростков и взрослых (не менее 4 фенотипов).

Ядерно-кодируемые митохондриальные болезни детей раннего возраста имеют раннюю манифестацию — до 2 лет, в том числе в периоде новорожденности. Наиболее часто заболевание протекает как неонатальная/младенческая энцефаломиопатия с высокой летальностью или как энцефаломиопатия Ли (Leigh). Эти фенотипы имеют много общих черт; болезнь Ли отличается более поздним дебютом (обычно после периода новорожденности), наличием характерных

Таблица 1. Группы ядерных генов, кодирующих митохондриальные заболевания, локализация и продукты экспрессии

Символ гена	Локализация	Продукты генов, кодирующих митохондриальные заболевания, функция
<i>NDUFA1</i> <i>NDUFA2</i> <i>NDUFA9</i> <i>NDUFA10</i> <i>NDUFA12</i> <i>NDUFAF2</i> <i>NDUFS1</i> <i>NDUFS3</i> <i>NDUFS4</i> <i>NDUFS7</i> <i>NDUFS8</i> <i>NDUFv1</i>	Xq24 5q31.3 12p13.32 2q37.3 12q22 5q12.1 2q33.3 11p11.2 5q11.2 19p13.3 11q13.2 11q13.2	Субъединицы комплексов дыхательной цепи:
<i>SDHA</i> <i>SDHB</i> <i>SDHC</i> <i>SDHD</i>	5p15.33 1p36.13 1q23.3 11q23.1	II комплекс
<i>UQCRCQ</i> <i>UQCRB</i> <i>UQCRC2</i> <i>TTC19</i>	5q31.1 8q22.1 16p12.2 17p12	III комплекс
<i>COX6B1</i>	19q13.12	IV комплекс
<i>ATPAF2</i> <i>ATP5E</i>	17p11 20q13.32	V комплекс
<i>BCSL1</i> <i>SDHAF1</i> <i>SURF1</i> <i>COX10</i> <i>C12ORF62 (COX14)</i> <i>COX15</i> <i>C20RF64 (COA5)</i> <i>FASTKD2</i> <i>SCO1</i> <i>SCO2</i> <i>TACO1</i> <i>TMEM70</i> <i>CABC1</i> <i>NUBPL</i> <i>FOXRED1</i> <i>C20ORF7 (NDUFAF5)</i> <i>ATPAF2</i> <i>SLC25A3</i>	2q35 19q13.12 9q34.2 17p12 12q13.12 10q24.2 2q11.2 2q33.3 17p13-p12 22q13 17q23.3 8q21.11 1q42.2 14q12 11q24.2 20p12.1 17p11.2 12q33.1	Факторы сборки и функционирования комплексов дыхательной цепи на митохондриальной мембране
<i>POLG1</i> <i>POLG2</i> <i>DGUOK</i> <i>MPV17</i> <i>RRM2B</i> <i>SUCLA2</i> <i>SUCLG1</i> <i>TK2</i> <i>Twinkle (C10ORF2)</i> <i>WFS1</i> <i>WFS2</i> <i>LRPRC</i> <i>TYMP (TP, ECGF1)</i> <i>ANT1 (SLC25A4)</i> <i>FBXL4</i> <i>MGME1</i>	15q26.1 17q23.3 2p13 2p23-p21 8q23 13q12.2-q13 2p11.2 16q22 10q24.31 4p16 4q22-24 2p21-p16 22q13.33 4q35 6q16 20p11.23	Факторы стабильности, репликации и поддержки функции митохондриальной ДНК

Таблица 1. Группы ядерных генов, кодирующих митохондриальные заболевания, локализация и продукты экспрессии

Символ гена	Локализация	Продукты генов, кодирующих митохондриальные заболевания, функция
<i>ABC7</i>	Xq13.1-q13.3	Факторы, влияющие на биогенез и сортинг митохондрий, состояние внутренней мембраны и импорт белков
<i>TIMM8A (DDP)</i>	Xq22	
<i>TAZ</i>	Xq28	
<i>DNAJC19</i>	3q26.33	
<i>OPA1</i>	3q29	
<i>OPA3</i>	19q13.32	
<i>AGK</i>	7q34	
<i>SERAC1</i>	6q25.3	
<i>DNM1L (DLP1)</i>	12p11.21	
<i>AFG3L2</i>	18p11.21	Рибосомальные белки
<i>MRPS22 (C3ORF5)</i>	3q23	
<i>MRPS16</i>	10q22.2	
<i>MRPL44</i>	2q36.1	
<i>GFM1 (EFG1)</i>	3q25.32	
<i>TUFM</i>	16p.11.2	Аминоацилсинтетазы митохондриальных транспортных РНК и факторы их модификации
<i>DARS2</i>	1q25.1	
<i>HARS2</i>	5q31.3	
<i>SARS2</i>	19q13.2	
<i>YARS2</i>	12p11.21	
<i>AARS2</i>	6p21.1	
<i>RARS2</i>	6q15	
<i>EARS2</i>	16p25.1	
<i>FARS2</i>	6p12.2	
<i>PUS1</i>	12q24.33	
<i>TRMU</i>	22q13.31	
<i>PDHA1</i>	Xp22.2-p22.1	Субъединицы пируватдегидрогеназного комплекса
<i>PDHX</i>	11p13	
<i>PDHB</i>	3p13-q23	
<i>DLAT</i>	11q23.1	
<i>PDP1</i>	8q22	
<i>LIAS</i>	4p14	
<i>PDSS1</i>	10p12.1	Ферменты биосинтеза коэнзима Q ₁₀
<i>PDSS2</i>	6q21	
<i>COQ2</i>	4q21-q22	
<i>COQ6</i>	14q24.3	
<i>ADCK3 (COQ8, CABC1)</i>	1q42.13	
<i>COQ9 (C16ORF49)</i>	16q13	
<i>FXN</i>	9q13	Факторы, влияющие на включение ионов железа и меди в структурные единицы дыхательной цепи
<i>FRDA2</i>	9p23-p11	
<i>ATP7A</i>	Xq12-q13	

симметричных повреждений в области базальных ганглиев по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ). Основные проявления заболеваний: задержка или регресс развития, мышечная гипотония или дистония (спастика), судороги, миоклонии, атаксия, летаргия, рвота, атрофия зрительных нервов, страбизм, повышение уровня лактата (иногда пирувата) в крови, метаболический ацидоз. На МРТ определяется атрофия коры головного мозга, дисгенезия, изменение сигнала от подкорковых ядер, белого вещества. Нередко отмечается микроцефалия (иногда макроцефалия), нистагм, птоз век, офтальмоплегия, лицевая дизморфия, задержка внутриутробного развития. Трудность молекулярно-генетической верификации диагноза связана с тем, что представленные клинические фенотипы могут быть обусловлены му-

тациями одного из 30 ядерных генов, оказывающих влияние на митохондриальный энергообмен.

Интерес представляют результаты анализов клинических данных больших когорт пациентов, страдающих митохондриальными заболеваниями ядерного происхождения с ранней манифестацией: 130 детей с дефектами комплекса I дыхательной цепи [21], 57 детей с дефектами комплекса IV дыхательной цепи [22] и 371 ребенок с дефектами пируватдегидрогеназного комплекса [23]. Авторами использованы собственные наблюдения и сведения литературы.

Дефицит комплекса I (идентифицированы мутации 23 генов) в $\frac{2}{3}$ случаев был обусловлен мутациями структурных генов, в $\frac{1}{3}$ — мутациями генов факторов сборки (assembly). Небольшое превалирование мальчиков (1,4:1) частично может объясняться X-сцеплен-

ным наследованием мутаций гена *NDUFA1* (5 случаев), отвечающего за одну из субъединиц комплекса I.

Дефицит комплекса IV дыхательной цепи у подавляющего большинства детей был обусловлен мутациями гена *SURF1*, кодирующего ключевой фактор сборки этого энзимного комплекса. Дефицит пируватдегидрогеназного комплекса (идентифицированы мутации 6 генов) в 55% случаев был связан с мутациями X-сцепленного гена *PDHA1*, ответственного за E1 α -субъединицу. Гендерный анализ в указанных когортах не установил значимого превалирования мальчиков — 1,2:1.

Родственный брак был отмечен в семьях у 71% больных с дефектом комплекса I, у 23% — с дефектом IV комплекса и только у 7% — с дефектами пируватдегидрогеназы. В представленных когортах пациентов клинический диагноз был сформулирован как болезнь Ли или Ли-подобное заболевание в половине случаев, в подавляющем большинстве случаев и почти в $\frac{1}{3}$ случаев соответственно. У большинства детей первые клинические признаки появлялись на первом году жизни. Медиана возраста манифестации составила 4, 9,5 и 5,5 мес соответственно; медиана возраста летального исхода — 10 мес ($n=90$), 48 мес ($n=36$) и 32 мес ($n=108$) соответственно. Основными причинами смерти служили сердечно-легочная недостаточность, множественная органная недостаточность, кардиомиопатия, лактат-ацидоз, аспирационная пневмония, инфекция.

Важно подчеркнуть, что перинатальный период развития детей, как правило, протекал физиологически. Умеренная степень недоношенности или низкая масса при рождении были обнаружены не более чем у 7% детей. В большинстве случаев (около 90% во всех когортах) первыми клиническими признаками были мышечная гипотония, нарушения вскармливания, рвота, низкая прибавка массы тела, задержка или регресс развития. Судороги и миоклонии встречались у 15–26% пациентов. Более чем у 80% детей регистрировалось повышение уровня лактата в крови и ликворе.

При дефекте комплекса I чаще, чем в других когортах, были диагностированы кардиомиопатия (у 20%), приступы летаргии (у 18%), снижение слуха (у 7%). При дефекте IV комплекса (мутации гена *SURF1*) чаще наблюдались атаксия (у 49%), периферическая нейропатия (у 81%), хореоатетоз и тремор (у 30%), гипертрихоз (у 41%), птоз и офтальмоплегия (у 52%). В указанных когортах чаще, чем при дефиците пируватдегидрогеназы, встречались нистагм и атрофия зрительных нервов — 35–60% и около 20% детей соответственно. При дефекте пируватдегидрогеназного комплекса чаще регистрировались микроцефалия (у 22%) и лицевая дизморфия (у 11%); отношение лактат/пируват в крови не превышало 20 [21–23].

Клинико-генетические корреляции авторами не были выявлены. Однако показано, что более ранняя манифестация болезни обычно ведет к более тяжелому течению с высоким показателем лактата и более ранним летальным исходом. Несмотря на некоторые различия проявлений, по мнению авторов, разграничить заболевания, обусловленные разными обменными дефектами, на основании клинических данных невозможно. Для идентификации генеза патологии требуется проведение исследования энзимных комплексов в фибробластах или мышечной ткани и молекулярно-генетический анализ соответствующих генов [21–23].

Как свидетельствуют данные литературы и наш собственный опыт, симптомокомплекс энцефаломиопатии нередко дополняется признаками поражения внутренних органов (кардиомиопатия, нарушение ритма сердца, поражение печени, почек, тубулярные расстройства), скелетными нарушениями (контрактуры, кифосколиоз) и метаболическими расстройствами (гипераммониемия, органическая ацидурия с повышением экскреции 3-метилглутаконовой, 3-метилглутаровой, метилмалоновой кислот) [6, 20, 24–27]. В табл. 2 представлены группы клинических фенотипов митохондриальных заболеваний с ранним дебютом, характерным признаком которых служит поражение печени, сердца, почек и органическая ацидурия. Каждая группа включает от 2 до 12 заболеваний, обусловленных определенным генным дефектом. Обращает на себя внимание сходство проявлений, что определяет трудность дифференциальной диагностики, основанной на анализе только клинических данных.

Нередко (в 11% случаев) митохондриальное заболевание сопровождается 3-метилглутаконовой ацидурией [27]. Эта органическая кислота является продуктом катаболизма лейцина и служит характерным признаком дефицита 3-метилглутаконил-КоА гидратазы — наследственного заболевания из группы органических ацидезий (3-метилглутаконовая ацидемия 1-го типа). В последние годы показано, что кроме указанной формы существует еще ряд патологических состояний, сочетающихся с высокой почечной экскрецией этого вещества. Они получили наименование «3-метилглутаконовая ацидурия 2–5-го типа» и включают группу митохондриальных болезней с дефектами различных генов: *TMEM70*, *ATP5E*, *ATPAF2*, кодирующих субъединицы и факторы сборки АТФ-синтазы; гена риадинового рецептора *RYR1*, контролирующего кальциевые каналы саркоплазматического ретикулума миоцитов; генов *OPA3*, *DNAJC19*, *TAZ*, *SERAC1*, связанных с состоянием митохондриальной мембраны; генов *POLG1*, *SUCLA2*, обеспечивающих стабильность и репликацию митохондриальной ДНК [7, 27–29]. Предполагается, что при этих заболеваниях 3-метилглутаконовая ацидурия является следствием нарушений клеточной биоэнергетики, прежде все-

Таблица 2. Фенотипы ядерно-кодируемых митохондриальных заболеваний, характеризующихся ранней манифестацией, поражением внутренних органов и органической ацидурией

Клинический фенотип	Тип наследования	Ген
Митохондриальная энцефаломиопатия с кардиомиопатией и тубулопатией	Аутосомно-рецессивный	<i>MRPS22 (C3ORF5), MRPS16, COQ9</i>
Митохондриальная энцефаломиопатия с кардиомиопатией	То же	<i>NDUFS2, NDUFAF1, NDUFA11, ACAD9, SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, SCO2, ANT1, COX15, AARS2, AGK, MRPL44, SLC25A3</i>
Митохондриальная энцефаломиопатия с кардиомиопатией и 3-метилглутаконовой ацидурией	» »	<i>TMEM70, ATP5E, ATPAF2, DNAJC19, TAZ</i>
Митохондриальная энцефаломиопатия/миопатия с 3-метилглутаконовой и/или метилмалоновой ацидурией	» »	<i>RYR1, SUCLG1, SUCLA2, OPA3, SERAC1</i>
Митохондриальная энцефалопатия ± атаксия, тубулопатия ± 3-метилглутаконовая ацидурия	» »	<i>DGUOK, BCS1L, MPV17, Twinkle (C10ORF2), RRM2B, POLG1, TUFM, GFM1 (EFG1)</i>
Митохондриальная энцефаломиопатия с поражением почек	» »	<i>SARS2, PDSS2, COQ2</i>

го отражая неблагополучие мембраны митохондрий. Для дифференциальной диагностики заболеваний после анализа клинических данных требуется проведение молекулярно-генетического исследования.

Для отдельных митохондриальных заболеваний раннего возраста характерным признаком является изменение формулы крови. Сидеробластная анемия наблюдается при мутациях генов *PUS1, YARS2, ABC7*; лейкопения (нейтропения) — при мутациях генов *TAZ, SARS2* (в сочетании с тромбоцитопенией) [18, 30, 31].

Важным диагностическим маркером заболеваний, в основе которых лежат дефекты генов, участвующих в биосинтезе коэнзима Q_{10} (см. табл. 1), служит низкий уровень убихинона в биологических жидкостях и тканях. Однако при этой патологии содержание коэнзима Q_{10} снижено, прежде всего в мышцах и фибробластах, а в плазме и сыворотке крови может быть нормальным, что необходимо учитывать при исследовании [32, 33].

Значимым лабораторным маркером ряда митохондриальных болезней является деплегия (истощение, снижение количества) митохондриальной ДНК. Этот феномен, получивший наименование синдрома деплегии митохондриальной ДНК, обусловлен дефектами генов, кодирующих факторы стабильности и репликации ДНК (см. табл. 1). В раннем детском возрасте синдром деплегии митохондриальной ДНК наиболее часто протекает в виде энцефалопатии, связанной с мутациями генов *DGUOK* (более 1/2 случаев энцефалопатии), *POLG1* (ранняя форма болезни Альперса), *Twinkle* [15, 34]. Кроме того, заболевания могут проявляться тяжелой энцефаломиопатией с лактат-ацидозом (гены *FBXL4, SUCLG1, SUCLA2*), энцефаломиопатией с кардиомиопатией (гены *ANT1, AGK*), энцефаломиопатией с тубулопатией (ген *RRM2B*) [15, 35].

В подавляющем большинстве случаев рано манифестирующие митохондриальные заболевания, обусловленные мутациями ядерных генов, передаются в родословной по аутосомно-рецессивному типу. Заболевания, кодируемые генами *NDUFA1, PDHA1, TAZ, ABC7, ATP7A*, имеют X-сцепленное рецессивное наследование. Аутосомно-доминантное наследование наблюдается при тяжелой энцефаломиопатии вследствие мутации гена *DNM1 (DLPI)*.

Ядерно-кодируемые митохондриальные болезни с дебютом в детском возрасте (старше 2—3 лет) манифестируют несколькими клиническими фенотипами, которые можно представить следующими сочетаниями симптомов:

- мозжечковая атаксия изолированная или в сочетании с миоклонус-эпилепсией, миопатией, полиневропатией, кардиомиопатией, костными деформациями и др.;
- митохондриальная миопатия/энцефаломиопатия;
- атрофия зрительных нервов и тугоухость в сочетании с другими нарушениями (умственная отсталость, спастика, дизартрия, офтальмоплегия, боли в мышцах и др.).

Наиболее частым клиническим проявлением служит мозжечковая атаксия, которая доминирует при болезни Фридрейха 1-го и 2-го типов (гены *FXN, FRDA2*), лейкоэнцефалопатии с преимущественным поражением ствола мозга, спинного мозга и повышенным уровнем лактата (ген *DARS2*) и при прогрессирующей мозжечковой атаксии, связанной с дефицитом биосинтеза коэнзима Q_{10} (ген *ADCK3*) [33, 36, 37]. Атаксия с миопатией и миоклонус-эпилепсией — проявления синдрома *MEMSA*¹ (ген *POLG1*). Кроме того, атаксия в сочетании с эпилепсией, мио-

¹ Миоклонус-эпилепсия, миопатия, сенсорная атаксия.

клониями, спастическими парезами, поражением печени встречается при поздней форме болезни Альперса (также ген *POLG1*) [38, 39].

Течение заболевания в виде митохондриальной энцефаломиопатии или миопатии наблюдается при мутациях генов *TK2* (сопровождается деплецией митохондриальной ДНК), *NDUFS3*, *ACAD9*. Атрофия зрительных нервов и тугоухость могут сопровождаться сахарным и несахарным диабетом при синдроме Вольфрама (гены *WFS1*, *CISD2*), сочетаться с прогрессирующей наружной офтальмоплегией, миопатией, атаксией, нейропатией при доминантной оптической атрофии — DOA (ген *OPA1*), признаками нейродегенеративной патологии при синдроме Мора—Транеберга (Mohr—Tranebjaerg; ген *TIMM8A*) [40, 41].

Перечисленные заболевания наследуются аутосомно-рецессивно. Исключение составляют синдром Мора — Транеберга с X-сцепленным рецессивным наследованием и доминантная оптическая атрофия с аутосомно-доминантным типом передачи.

Ядерно-кодируемые митохондриальные болезни с поздним дебютом (в подростковом периоде и старше) также проявляются несколькими клиническими фенотипами. Наиболее часто наблюдается синдром прогрессирующей наружной офтальмоплегии, которая обычно сопровождается птозом, низкой переносимостью физической нагрузки, атаксией, депрессией, иногда кардиомиопатией, нарушениями ритма сердца и др. Заболевания могут быть обусловлены мутациями генов *POLG1*, *POLG2*, *ANT1*, *Twinkle* (*C10ORF2*), *RRM2B* [15, 42, 43]. Для данного синдрома характерен аутосомно-доминантный тип наследственной передачи. Однако связанные с мутациями гена *POLG1* формы синдрома прогрессирующей наружной офтальмоплегии с тяжелым, мультисистемным поражением могут демонстрировать аутосомно-рецессивное наследование.

Несколько реже встречается другой фенотип — мионейрогастроинтестинальная энцефаломиопатия. При этом клиническом варианте доминируют нарушения моторики желудочно-кишечного тракта, псевдообструкция, кахексия в сочетании с лейкоэнцефалопатией, нейропатией, атаксией, мышечной слабостью; также характерны птоз и офтальмоплегия. Заболевания связаны с дефектами гена *TYMP*, реже — *POLG1*, *RRM2B* [15, 44] и наследуются аутосомно-рецессивно.

Кроме того, мутации гена *POLG1* (в отдельных случаях — мутации гена *Twinkle*) могут обусловить клинические проявления в виде атаксии, нейропатии, эпилепсии, офтальмопареза, которые получили наименование синдромов MIRAS и SANDO. В редких случаях мутации данного гена дают симптоматику синдрома MELAS и симптомокомплекса, включающего депрессию, нарушение походки, кардиомиопатию

[15]. Указанные состояния также наследуются аутосомно-рецессивно.

Заболевания, обусловленные мутациями генов, контролирующих процессы репликации и обеспечивающих стабильность ДНК (*POLG1*, *Twinkle*, *ANT1*, *RRM2B*, *TYMP*), сочетаются с деплецией или множественными крупными делециями (иногда точковыми мутациями) митохондриальной ДНК. Выявление этих нарушений определяет направление молекулярно-генетических исследований для идентификации основного генного дефекта.

Идентификация отдельных форм ядерно-кодируемых митохондриальных заболеваний

По мнению многих клиницистов, установление диагноза и уточнение формы митохондриального заболевания представляют трудную задачу, что связано с рядом обстоятельств. В первую очередь это обусловлено клинико-генетическим полиморфизмом патологии. Некоторые заболевания отличаются достаточно специфическими проявлениями и кодируются определенным геном — например, синдромы Барта (Barth), Сенгерса (Sengers), Костеффа (Costeff), Бьернстада (Bjornstad), болезнь Менкеса (Menkes), GRACILE синдром и др. (табл. 3). В такой ситуации несложно обосновать молекулярное исследование данного гена.

Однако во многих случаях отмечается различие клинических фенотипов митохондриальных заболеваний, детерминированных мутациями одного гена. Природа этого явления не выяснена; предполагается, что в его основе лежит различие позиций мутации в экзонах, что влечет за собой разную степень нарушения кодируемого полипептида. Например, ген *POLG1* контролирует фермент ДНК-полимеразу-γ, который обеспечивает репликацию митохондриального генома. Мутации данного ядерного гена ведут к различным патологическим фенотипам — болезни Альперса, полиневропатии-атаксии, энцефаломиопатии, миоклонус-эпилепсии с миопатическим синдромом и атаксией, синдрому прогрессирующей наружной офтальмоплегии. Указанные варианты клинических фенотипов отличаются возрастом манифестации, основными проявлениями и даже типом наследования [38, 39]. Мутации гена *BCS1L*, кодирующего внутримитохондриальный фактор сборки комплекса III дыхательной цепи, также ответственны за несколько фенотипов: синдром Ли; синдром GRACILE; синдром Бьернстада (см. табл. 3); летальная неонатальная энцефаломиопатия с тубулопатией, поражением печени и лактат-ацидозом; нарушение поведения, психические расстройства с поздней манифестацией [45].

В то же время чаще наблюдаются ситуации, когда сходный фенотип служит результатом разных ключевых генетических и энзимных дефектов. Феномен фенотипического сходства существенно затрудняет

Таблица 3. Митохондриальные синдромы, кодируемые ядерными генами

Нозологическая форма	Основные признаки	Тип наследования	Ген
Синдром Барта, или 3-метилглутаконовая ацидурия 2-го типа	Низкорослость, миопатический синдром, кардиомиопатия, нейтропения, 3-метилглутаконовая ацидурия	Х-сцепленный рецессивный	<i>TAZ</i>
Синдром Сенгерса	Катаракта, миопатический синдром, гипертрофическая кардиомиопатия, лактат-ацидоз, деплеция митохондриальной ДНК	Аутосомно-рецессивный	<i>AGK</i>
Синдром Костеффа, или 3-метилглутаконовая ацидурия 3-го типа	Атрофия зрительных нервов, экстрапирамидная симптоматика и спастика, снижение интеллекта, 3-метилглутаконовая ацидурия	То же	<i>OPA3</i>
Синдром GRACILE*	Нарушение внутриутробного развития, гемосидероз печени, тяжелый лактат-ацидоз, гипогликемия, повышение уровня ферритина и конъюгированного билирубина, аминокислотурия	» »	<i>BCS1L</i>
Синдром Бьернстада	Врожденная сенсоневральная тугоухость, аномалии волос (pili torti)	» »	<i>BCS1L</i>
Болезнь Менкеса	Гипотермия, плохая прибавка массы, судороги, миоклонии, нарушение психомоторного развития, дистония, аномалии волос (сухие, жесткие, ломкие, pili torti)	Х-сцепленный рецессивный	<i>ATP7A</i>
Синдром Мора—Транеберга (Mohr—Tranebjaerg)	С 3—5 лет тугоухость, миопия, катаракта, сужение полей зрения, аномальная электроретинограмма, спастичность, дизартрия, дисфагия, гиперактивность, переломы, умственная отсталость, дегенерация базальных ганглиев	То же	<i>TIMM8A (DDP)</i>

Примечание. * Growth retardation, aminoaciduria, cholestasis, iron overload, lactacidosis, early death.

идентификацию генеза патологии на клиническом уровне. Характерные клинические и нейрорадиологические проявления ранней формы болезни Альперса, для которой типичен дефект гена *POLG1*, наблюдаются также при мутациях гена *FARS2* [46]. Симптомокомплексы летальной неонатальной энцефаломиопатии или болезни Ли могут развиваться при многообразных энзимных и структурных дефектах: нарушениях любого комплекса дыхательной цепи, дефектах митохондриальных транспортных РНК, пируватдегидрогеназного комплекса, недостаточности биосинтеза коэнзима Q_{10} и др. [21—23, 33], т.е. заболевание может быть следствием различных мутаций нескольких десятков ядерных (и митохондриальных) генов. На основании клинко-лабораторных данных, даже после установления дефицита конкретного энзимного комплекса практически невозможно разделить пациентов по генетическому дефекту [9, 10].

Повышенный уровень лактата и пирувата в крови наблюдается у большинства больных с митохондриальной патологией. 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.

На основании комплекса клинических данных и дополнительного обследования, с учетом результатов анализа экскреции органических кислот, выявления деплеции или множественных делеций митохондриальной ДНК можно определить направление молекулярно-генетического исследования с анализом тех генов, дефекты которых наиболее вероятно лежат в основе болезни у наблюдаемого пациента. Более широкое внедрение молекулярных методов анализа как митохондриальной, так и ядерной ДНК даст возможность улучшить диагностику митохондриальных заболеваний и значительно повысит процент больных с идентифицированным генным дефектом, который в настоящее время колеблется от 22 до 40% [8, 11]. В связи с очень большим числом ядерных генов, дефекты которых могут вести к митохондриальной патологии, заслуживает внимания более широкое внедрение метода полного экзомного секвенирования, позволяющий выявлять не только часто встречающиеся, но и редкие генные мутации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ научных публикаций, особенно последних лет, указывает на существование множества генов ядерной ДНК, существенно влияющих на митохондриальные энергетические процессы. Сведения литературы позволяют выделить клини-

ческие фенотипы ядерно-кодируемых митохондриальных заболеваний. Однако их дифференциальная диагностика остается трудной в силу недостаточно специфичных проявлений и большого клинического сходства состояний, обусловленных разными генетическими дефектами.

В то же время ряд форм патологии характеризуется четким клиническим симптомокомплексом, а некоторые заболевания отличаются наличием лабораторных маркеров (деплеция или делеции митохондриальной ДНК, органическая ацидурия), что позволяет проводить целенаправленную генети-

ческую диагностику. Имеется насущная необходимость создания алгоритмов клинико-лабораторной диагностики митохондриальной патологии для осуществления молекулярно-генетического исследования, в том числе с использованием полного экзомного секвенирования. Отсутствие эффективного лечения при большинстве форм митохондриальных болезней делает особенно актуальным вопросы медико-генетического консультирования и пренатальной диагностики, которые невозможно решить без точного выявления генного дефекта у конкретного больного ребенка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Schaefer A.M., McFarland R., Blakely E.L. et al. Prevalence of mitochondrial DNA disease in adults. *Ann Neurol* 2008; 63: 35—39.
2. Chinnery P.F., Elliott H.R., Hudson G. et al. Epigenetics, epidemiology and mitochondrial DNA diseases. *Int J Epidemiol* 2012; 41: 1: 177—187.
3. Bannwarth S., Procaccio V., Lebre A.S. et al. Prevalence of rare mitochondrial DNA mutations in mitochondrial disorders. *J Med Genet* 2013; 50: 10: 704—714.
4. Rahman S., Leonard J.V. Mitochondrial disorders. *Curr Pediatr* 1997; 7: 123—127.
5. Loeffen J., Smeitink J., Triepels R. et al. The first nuclear-encoded complex I mutation in a patient with Leigh syndrome. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 1598—1608.
6. Finsterer J. Overview on visceral manifestations of mitochondrial disorders. *Netherland J Med* 2006; 64: 3: 61—71.
7. Shchelochkov O.A., Li F.Y., Wang J. et al. Milder clinical course of type IV 3-methylglutaconic aciduria due to a novel mutation in TMEM70. *Mol Genet Metab* 2010; 101: 2—3: 282—285.
8. Calvo S.E., Tucker E.J., Compton A.G. et al. High-throughput, pooled sequencing identifies mutations in NUBPL and FOXRED1 in human complex I deficiency. *Nat Genet* 2010; 42: 10: 851—858.
9. Rahman S., Thorburn D.R. 189th ENMC International workshop Complex I deficiency: Diagnosis and treatment. 20—22 April 2012, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscular Disorders* 2013; 23: 6: 506—515.
10. Taylor R.W., Swalwell H., Kirby D.M. et al. The molecular genetic basis of respiratory chain complex I deficiency: clinical presentations and mtDNA mutations. *J Inherit Metab Dis* 2006; 29: Suppl. 1: 16.
11. Honzik T., Tesarova M., Magner M. et al. Neonatal onset of mitochondrial disorders in 129 patients: clinical and laboratory characteristics and a new approach to diagnosis. *J Inherit Metab Dis* 2012; 35: 749—759.
12. Prokisch H., Andreoli C., Ahting U. et al. MitoP2: the mitochondrial proteome database—now including mouse data. *Nucleic Acids Res* 2006; 34: 705—711.
13. Scharfe C., Horng-Shing Lu H., Neuenburg J.K. et al. Mapping gene associations in human mitochondria using clinical disease phenotypes. *PLOS Computational Biology* 2009; 5: 4: e1000374.
14. Valente L., Tiranti V., Marsano R.M. et al. Infantile encephalopathy and defective mitochondrial DNA translation in patients with mutations of mitochondrial elongation factors EFG1 and EFTu. *Am J Hum Genet* 2007; 80: 44—58.
15. Copeland W.C. Inherited mitochondrial diseases of DNA replication. *Annu Rev Med* 2008; 59: 131—146.
16. Angelini C., Bello L., Spinazzi M., Ferrati C. Mitochondrial disorders of the nuclear genome *Acta myologica* 2009; 28: 16—23.
17. Smith P., Smeitink J., van den Heuvel L. Mitochondrial Translation and Beyond: Processes Implicated in Combined Oxidative Phosphorylation Deficiencies. *J Biomed Biotechnol* 2010; 2010: 737385. doi: 10.1155/2010/737385.
18. Chrzanowska-Lightowlers Z.M.A., Horvath R., Lightowlers R.N. 175th ENMC International Workshop: Mitochondrial protein synthesis in health and disease. 25—27th June 2010, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscular Disorders* 2011; 21: 2: 142—147.
19. Diaz F., Kotarsky H., Fellman V., Moraes C.T. Mitochondrial disorders caused by mutations in respiratory chain assembly factors. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011; 16: 4: 197—204.
20. Kemp J.P., Smith P.M., Pyle A. et al. Nuclear factors involved in mitochondrial translation cause a subgroup of combined respiratory chain deficiency. *Brain* 2011; 134: Pt 1: 183—195.
21. Koene S., Rodenburg R.J., van der Knaap M.S. et al. Natural disease course and genotype-phenotype correlations in Complex I deficiency caused by nuclear gene defects: what we learned from 130 cases. *J Inherit Metab Dis* 2012; 35: 5: 737—747.
22. Wedatilake Y., Brown R.M., McFarland R. et al. SURF1 deficiency: a multi-centre natural history study. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 96. doi: 10.1186/1750-1172-8-96.
23. Patel K.P., O'Brien T.W., Subramony S.H. et al. The spectrum of pyruvate dehydrogenase complex deficiency: clinical, biochemical and genetic features in 371 patients. *Mol Genet Metab* 2012; 105: 1: 34—43.
24. Spinazzola A., Viscomi C., Fernandez-Vizarra E. et al. MPV17 encodes an inner mitochondrial membrane protein and is mutated in infantile hepatic mitochondrial DNA depletion. *Nat Genet* 2006; 38: 570—575.
25. Rodenburg R. Biochemical diagnosis of mitochondrial disorders. *J Inherit Metab Dis* 2011; 34: 2: 283—292.
26. Николаева Е.А., Козина А.А., Леонтьева И.В. и др. Системное митохондриальное заболевание: проблема дифференциальной диагностики и лечения. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2012; 4: 2: 36—43. (Nikolaeva E.A., Kozina A.A., Leont'eva I.V. et al. System mitochondrial disease: differential diagnosis and treatment problems. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2012; 4: 2: 36—43).
27. Wortmann S.B., Kluijtmans L.A., Rodenburg R.J. et al. 3-Methylglutaconic aciduria—lessons from 50 genes and 977

- patients. *J Inherit Metab Dis* 2013; 36: 6: 913–921.
28. Wortmann S.B., Rodenburg R.J., Jonckheere A. et al. Biochemical and genetic analysis of 3-methylglutaconic aciduria type IV: a diagnostic strategy. *Brain* 2009; 132: 1: 136–146.
 29. Wortmann S.B., Kluijtmans L.A., Engelke U. et al. The 3-methylglutaconic acidurias: what's new? *J Inherit Metab Dis* 2012; 35: 1: 13–22.
 30. Spencer C.T., Bryant R.M., Day J. et al. Cardiac and clinical phenotype in Barth syndrome. *Pediatrics* 2006; 118: 2: e337–346.
 31. Riley L.G., Cooper S., Hickey P. et al. Mutation of the mitochondrial tyrosyl-tRNA synthetase gene, YARS2, causes myopathy, lactic acidosis, and sideroblastic anemia--MLASA syndrome. *Am J Hum Genet* 2010; 87: 1: 52–59.
 32. Николаева Е.А., Мамедов И.С. Дефицит коэнзима Q10 у детей: клинико-генетические варианты, диагностика и лечение. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2012; 2: 77–83. (Nikolaeva E.A., Mamedov I.S. Q10 deficiency in children: clinical and genetic variants, diagnosis and treatment. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2012; 2: 77–83).
 33. Rahman S., Clarke C.F., Hirano M. 176th ENMC International Workshop: Diagnosis and treatment of coenzyme Q10 deficiency. *Neuromuscular Disorders* 2012; 22: 1: 76–86.
 34. Freisinger P., Futterer N., Lankes E. et al. Hepatocerebral mitochondrial DNA depletion caused by deoxyguanosine kinase (DGUOK) mutations. *J Inherit Metab Dis* 2006; 29: Suppl. 1: 16.
 35. Wong L.J., Naviaux R.K., Brunetti-Pierri N. et al. Molecular and clinical genetics of mitochondrial diseases due to POLG mutations. *Hum Mutat* 2008; 29: 9: E150–172.
 36. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Банин А.В. и др. Клинические проявления и молекулярно-генетическая диагностика лейкоэнцефалопатии с преимущественным поражением ствола мозга, спинного мозга и повышенным лактатом у детей. *Журн неврол и психиатр* 2009; 9: 16–22. (Mikhailova S.V., Zakharova E.Yu., Banin A.V. et al. Clinical and molecular genetic diagnosis of leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and lactate elevation in children. *Zhurn nevrol i psikiatri* 2009; 9: 16–22.)
 37. Liu Y.T., Hersheson J., Plagnol V. et al. Autosomal-recessive cerebellar ataxia caused by a novel ADCK3 mutation that elongates the protein: clinical, genetic and biochemical characterisation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; doi: 10.1136/jnnp-2013-306483.
 38. Milone M., Massie R. Polymerase gamma 1 mutations: clinical correlations. *Neurologist* 2010; 16: 84–91.
 39. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Цыганкова П.Г. и др. Клинический полиморфизм митохондриальных энцефаломиопатий, обусловленных мутациями гена полимеразы гамма. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2012; 4: 2: 36–43. (Mikhailova S.V., Zakharova E.Yu., Tsygankova P.G. et al. Clinical polymorphism of mitochondrial encephalomyopathies due to mutation of polymerase gamma gene. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2012; 4: 2: 36–43.)
 40. Yu-Wai-Man P., Griffiths P.G., Burke A. et al. The prevalence and natural history of dominant optic atrophy due to OPA1 mutations. *Ophthalmology* 2010; 117: 8: 1538–1546.
 41. Ha A.D., Parratt K.L., Rendtorff N.D. et al. The phenotypic spectrum of dystonia in Mohr-Tranebjærg syndrome. *Mov Disord* 2012; 27: 8: 1034–1040.
 42. Bohlega S., Van Goethem G., Al Semari A. et al. Novel Twinkle gene mutation in autosomal dominant progressive external ophthalmoplegia and multisystem failure. *Neuromuscular Disorders* 2009; 19: 12: 845–848.
 43. Lax N.Z., Whittaker R.G., Hepplewhite P.D. et al. Sensory neuronopathy in patients harbouring recessive polymerase γ mutations. *Brain* 2012; 135: Pt1: 62–71.
 44. Massa R., Tessa A., Margollicci M. et al. Late-onset MNGIE without peripheral neuropathy due to incomplete loss of thymidine phosphorylase activity. *Neuromuscular Disorders* 2009; 19: 12: 837–840.
 45. Al-Owain M., Colak D., Albakheet A. et al. Clinical and biochemical features associated with BCS1L mutation. *J Inherit Metab Dis* 2013; 36: 5: 813–820.
 46. Elo J.M., Yadavalli S.S., Euro L. et al. Mitochondrial phenylalanyl-tRNA synthetase mutations underlie fatal infantile Alpers encephalopathy. *Hum Mol Genet* 2012; 21: 20: 4521–4529.

Поступила 23.12.13