

Гастроинтестинальные проявления митохондриальной дисфункции

А.А. Зиганшина

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

Gastrointestinal manifestations of mitochondrial dysfunction

A.A. Ziganshina

Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia

Цель: осветить современные представления о гастроинтестинальных проявлениях митохондриальной дисфункции. Проведен анализ отечественной и зарубежной литературы, посвященной гастроинтестинальным проявлениям митохондриальной дисфункции. Функциональные заболевания пищеварительного тракта широко распространены в педиатрической практике, однако на сегодняшний день недостаточно изучены их этиология и патогенез. По данным литературы, нарушения клеточного энергообмена могут лежать в основе нарушения моторики органов желудочно-кишечного тракта – при синдроме циклической рвоты, желудочно-пищеводном рефлюксе, гастростазе, хронической диарее, запорах, синдромах псевдообструкции кишечника, мальабсорбции, синдроме раздраженного кишечника, а также при заболеваниях печени и поджелудочной железы.

Ключевые слова: дети, митохондриальная дисфункция, нарушения клеточного энергообмена, болезни желудочно-кишечного тракта, нарушения моторики, функциональные заболевания.

Для цитирования: Зиганшина А.А. Гастроинтестинальные проявления митохондриальной дисфункции. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 6: 38–42. DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–6–38–42

Objective: to highlight the current concepts of gastrointestinal manifestations of mitochondrial dysfunction. The data available in Russian and foreign literature on the gastrointestinal manifestations of mitochondrial dysfunction were analyzed. Functional digestive diseases are common in pediatric practice; however, their etiopathogenesis has not been adequately explored today. According to the literature, impaired cellular energy metabolism may underlie gastrointestinal motility disorders in cyclic vomiting syndrome, gastroesophageal reflux, gastric stasis, chronic diarrhea, constipation, intestinal pseudoobstruction, malabsorption syndrome, irritable bowel syndrome, as well as diseases of the liver and pancreas.

Key words: children, mitochondrial dysfunction, impaired cellular energy metabolism, gastrointestinal diseases, tract, motility disorders, functional diseases.

For citation: Ziganshina A.A. Gastrointestinal manifestations of mitochondrial dysfunction. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2016; 61: 6: 38–42 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–6–38–42

Функциональные заболевания занимают одну из лидирующих позиций в структуре патологии органов желудочно-кишечного тракта. Определенные сложности в диагностике данных заболеваний представляет тот факт, что они не имеют органического субстрата. При этом зачастую субъективные жалобы пациентов могут существенно не отличаться от таковых, возникших вследствие истинного повреждения тканей. Нарушения моторики органов желудочно-кишечного тракта не должны оставаться без должного внимания, так как со временем неизбежно приводят ко вторичным изменениям, которые проявляются в виде нарушения переваривания и всасывания, дисбиоза кишечника. Данные процессы еще более усугубляют нарушения моторики, порождая «порочный круг», способствующий трансформации патологии в органическую. Отсутствие структурных изменений не исключает наличия биохимических расстройств. На сегодняшний день недостаточно изучены этиология и патогенез функциональных состояний. Среди

причин возникновения принято выделять: неправильный образ жизни, травматические повреждения, стресс [1]. Кроме того, необходимо помнить о влиянии генетических и экологических патогенных факторов на течение большинства заболеваний.

Митохондриальные заболевания являются наиболее распространенными наследственными болезнями обмена веществ с частотой примерно 1: 5000 – 1:10 000 живорожденных, по данным разных авторов [2]. Митохондрии – это клеточные органеллы, ответственные за осуществление окислительного фосфорилирования, в результате которого производится энергия в виде аденозинтрифосфата (АТФ) [3]. Этот процесс осуществляется с участием четырех комплексов (комплекс I–IV) дыхательной цепи и АТФ-синтазы. Обнаружено как минимум 37 митохондриальных генов, кодирующих субъединицы комплексов дыхательной цепи, транспортные и рибосомальные РНК.

Митохондриальные заболевания привлекают особое внимание педиатров в связи с тем, что дебют зачастую происходит в младенчестве или в раннем возрасте. По данным литературы, известно около 20 клинических фенотипов митохондриальных болезней детей раннего возраста, а также не менее 6 фенотипов патологии детского возраста.

© Зиганшина А. А., 2016

Адрес для корреспонденции: Зиганшина Арина Алексеевна – аспирант кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета

420012 Казань, ул. Бутлерова, д.49.

Митохондриальная дисфункция может возникнуть в результате мутаций как ядерной ДНК, так и митохондриальной ДНК (мтДНК) [4]. Согласно результатам проведенных исследований, большая часть митохондриальных заболеваний связана с дефектами генов ядерной ДНК. Предполагается, что у детей они ответственны за 80% случаев митохондриальных болезней. На сегодняшний день известно более 1000 генов ядерной ДНК, мутации которых могут вести к подобным состояниям; они наследуются аутосомно-доминантно, или рецессивно, или сцепленно с хромосомой X.

Репликация мтДНК проходит более интенсивно, чем ядерной, поэтому осуществляется быстрое накопление возникших мутаций под влиянием патогенов (феномен гетероплазии) [5]. Таким образом, с возрастом увеличивается доля поврежденной мтДНК с прогрессированием клинических проявлений, которые далеко не всегда укладываются в конкретные синдромы. Цитоплазматически расположенная мтДНК передается исключительно через яйцеклетку матери. Таким образом, дети приобретают идентичный материнскому набор мтДНК [6].

Митохондриальная ДНК более подвержена мутациям, чем ядерная [7]. Однако, чтобы увидеть проявления аномалий митохондриальной дыхательной цепи, количество мутантной мтДНК должно превысить пороговый уровень. Процент измененной ДНК обычно различается как внутри семьи, так и в системах организма. Этот факт может послужить объяснением вариабельности клинических проявлений у пациентов с митохондриальными заболеваниями. Более того, одна и та же мутация способна повлечь за собой развитие различных клинических синдромов [8].

На сегодняшний день выявлено более 200 нозологий, причиной которых служат мутации мтДНК [9]. Наиболее уязвимыми являются ткани с высокими энергетическими потребностями, такие как нервная и мышечная. В связи с этим данное состояние традиционно ассоциируется клиницистами с миопатией. Однако следует подчеркнуть, что метаболические нарушения отмечаются и в тканях других органов: головного мозга, кишечника, сердца, почек, печени, желез внутренней и внешней секреции, костного мозга, органов чувств и др. [10]. Следственно, высока вероятность возникновения сочетанных полиорганных поражений. Проведенные исследования демонстрируют вовлечение в патологический процесс желудочно-кишечного тракта при мутациях мтДНК [11].

В то же время митохондриальные нарушения могут наблюдаться при нозологиях, которые не являются первичными митохондриальными цитопатиями [12]. Однако при этих состояниях дисфункция митохондрий оказывает значительное влияние на патогенез и клинические проявления заболеваний.

Митохондриальным расстройством, поражающим кишечник, является **митохондриальная нейрога-**

строинтестинальная энцефаломиопатия (MNGIE), она же — митохондриальная энцефаломиопатия с сенсорной полинейропатией, офтальмоплегией и псевдообструкцией, окулогастроинтестинальная мышечная дистрофия, или семейная висцеральная миопатия тип II. Это гетерогенное аутосомно-рецессивное состояние, которое может быть обусловлено мутациями ряда генов ядерной ДНК — *TYMP*, *RRM2B*, *POLG*. MNGIE, характеризуется желудочно-кишечными и печеночными симптомами, которые могут проявиться в любом возрасте, как правило, в форме гепатомегалии или печеночной недостаточности у новорожденных, судорог или диареи в младенчестве, печеночной недостаточности или хронической кишечной непроходимости у детей и взрослых. У больных наблюдаются серьезные нарушения моторики желудочно-кишечного тракта, мальабсорбция в сочетании с офтальмоплегией, птозом, периферической нейропатией и лейкоэнцефалопатией. Тонкий кишечник дилатирован или имеет несколько дивертикулов, амплитуда сокращений типична для миопатии. Для диагностики нейрогастроинтестинальной энцефаломиопатии могут использоваться следующие методы: определение молочной кислоты в сыворотке крови, мышечных ферментов (креатинфосфокиназы, трансаминаз) и тимидин-фосфорилазы в циркулирующих лейкоцитах [13].

Некоторые пациенты с **синдромом Кернса—Сейра** имеют комбинацию нарушений кишечной моторики или преходящую дисфагию ввиду аномальной координации распространения сокращений глотки и скелетных мышц пищевода [14]. Характерны мышечные боли и спазмы, а также системный лактатацидоз. В кишечнике отмечается гипертрофия циркулярного мышечного слоя, атрофия продольных мышц, в нейронах и мышцах кишечника определяются мегамитохондрии. Уровень креатинфосфокиназы, трансаминаз умеренно повышен, биопсия мышц при окрашивании красителем Гомори показывает характерные «рваные» красные волокна, которые появляются в результате гипертрофии митохондрий под сарколеммой в некоторых мышечных волокнах, в то время как в других мышечных волокнах эти органеллы отсутствуют. Окрашивание дыхательных ферментов в мышцах позволяет точно определить функциональный дефект.

Клинические проявления со стороны желудочно-кишечного тракта характерны и для других первичных расстройств клеточного энергообмена. К примеру, обязательным признаком **синдрома Пирсона** является нарушение экзокринной функции поджелудочной железы за счет атрофии ацинусов и фиброза [15]. Не исключаются рвота, гастропарез, псевдообструкция кишечника и другие нарушения перистальтики. В то время как превалирующим гастроинтестинальным проявлением **митохондриальной энцефалопатии с лактатацидозом и инсуль-**

топодобными эпизодами (синдром MELAS) является хроническая диарея. Имеются данные о наличии эпизодов рвоты и дисфагии при **подострой некротизирующей энцефаломииопатии Ли**. Кишечная псевдообструкция и стеатозный гепатит являются одними из возможных симптомов **синдрома миоклонус-эпилепсии с «рванными» красными волокнами в скелетных мышцах (MERRF)** [16].

В связи с тем что при митохондриальной дисфункции в первую очередь поражается мышечная и нервная ткань, следует уделить особое внимание нарушениям моторики. На сегодняшний день проведен ряд исследований, посвященных данной проблеме. Дисфагия и желудочно-кишечные нарушения часто встречаются при митохондриальных болезнях, в том числе у пациентов-носителей **мутации m.3243A>G** [17]. В исследовании популяции носителей данной мутации 61% пациентов имел и патологию пищеварительного тракта, например, нарушение моторики желудка. Более выраженные изменения наблюдаются в теле желудка и слизистой полости рта, что проявляется тошнотой, рвотой и болью в эпигастрии. Проведенные исследования подчеркивают, что возникающий в результате митохондриальной патологии энергодефицит непосредственно является причиной желудочных симптомов. Кроме того, разумно предполагать, что мутация A3243G влияет на работу автономной нервной регуляции желудка, порождая нарушения моторики. У пациентов-носителей мутации m.3243A>G были описаны такие тяжелые заболевания пищеварительного тракта, как синдром псевдообструкции кишечника, запор, требующий хирургического лечения, и панкреатит. Исследование Р. Лаата и соавт. доказывает, что дисфагия и желудочно-кишечные нарушения (в большей степени запор) очень распространены у носителей мутации m.3243A>G. У 18–38% этих больных встречается дисфагии, которая нуждается в особой стратегии лечения, так как наиболее вероятной причиной дисфагии в таких случаях является мышечная слабость. Например, при нарушении глотания в результате травмы головного мозга очень часто назначают загустители, которые усугубляют дисфагию при митохондриальной патологии, требуя дополнительных энергозатрат на продвижение пищи.

Пациенты с мутациями мтДНК часто страдают от симптомов, которые перекликаются с функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта. **Синдром циклической рвоты** является расстройством, для которого во многих случаях характерно материнское наследование вариантов последовательности мтДНК [18]. В исследовании Р. Боулса и соавт. были найдены два общих однонуклеотидных полиморфизма мтДНК: C16519T и G3010A, которые связаны с синдромом циклической рвоты и мигренью у пациентов с однонуклеотидным полиморфиз-

мом 7028C мтДНК (гаплогруппа Н). Несмотря на то что гаплогруппа Н определяется указанным полиморфизмом 7028C, неизвестно, какие именно полиморфизмы мтДНК на самом деле приводят к функциональным последствиям. Гаплогруппа Н является очень сложной и имеет множество составляющих субгаплогрупп. Полученные данные свидетельствуют о том, что генотип 3010G может быть связан с более медленным опорожнением желудка на 120-й минуте по сравнению с вариантом 3010A. Пока не ясно, может ли сравнительно более быстрое опорожнение желудка объяснить развитие рвоты при синдроме циклической рвоты и мигрени. Полиморфизм мтДНК 3010A связан с неспецифической болью в животе. Исследования эндотипа предоставляют первые доказательства того, что изменчивость мтДНК влияет на функции желудка как у здоровых людей, так и у страдающих функциональными заболеваниями пищеварительного тракта, а также доказательства ассоциации мтДНК с такими состояниями, как синдром циклической рвоты и мигрень.

Вполне возможно, что **синдром раздраженного кишечника** может быть связан с материнским наследованием вариантов последовательности мтДНК. Исследование М. Camilleri и соавт. показало, что гаплогруппа Н (7028C) связана с уменьшением шансов возникновения запоров и перемежающегося синдрома раздраженного кишечника по отношению ко всем другим гаплогруппам (7028T).

Нарушения моторики могут наблюдаться в любом из отделов кишечной трубки. Наиболее вероятно, что причиной служит вегетативная дисфункция и мышечная слабость стенки кишечника [19]. Нельзя исключить наличие атрофии ворсин тонкого кишечника. Вирусные заболевания могут еще более существенно замедлить перистальтику. Снижение сократительной функции толстого кишечника клинически проявляется нерегулярностью стула, чередованием плотного кала и диареи или неполного опорожнения кишечника. Некоторые пациенты испытывают трудности с дефекацией даже при наличии мягкого стула. В отдельных случаях этому способствует большой объем каловых масс. У данной группы пациентов могут также наблюдаться проявления вегетативной дисфункции: нарушение терморегуляции, непереносимость жары и холода, патологическая потливость, тахи- и брадикардия, головокружение, ортостатические изменения частоты сердечных сокращений и артериального давления, а также дисфункция мочевого пузыря. Кроме того, у пациентов с энергетическими расстройствами имеется риск возникновения гипотиреоза и надпочечниковой дисфункции, которые сами по себе могут послужить причиной запора [20].

Команда российских исследователей проводила изучение энергетической функции у детей с нарушениями моторики пищеварительного тракта, в част-

ности: с патологическим желудочно-пищеводным рефлюксом, хроническим запором, а также с сочетанием двух вышеперечисленных патологических состояний. По результатам, у всех пациентов при цитохимическом определении активности митохондриальных ферментов в лейкоцитах периферической крови были выявлены расстройства энергообмена в форме патологического функционирования митохондрий. Кроме того, для указанных нозологий характерно наличие лактат-ацидоза. При этом у представитель группы с сочетанной патологией желудочно-кишечного тракта нарушения были более выражены. На фоне курсового приема препарата коэнзима Q₁₀ отмечался положительный эффект как в уменьшении клинических симптомов, так и в коррекции энергетической дисфункции у детей с нарушениями моторики пищеварительного тракта [21].

Таким образом, многообразие проявлений митохондриальной дисфункции, а также непосредственное участие нарушения клеточного энергообмена в возникновении функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта подчеркивают значимость проведения научных исследований по данной тематике с целью уточнения этиологии и патогенеза обширной группы состояний, широко распространенных в педиатрической практике и имеющих неоднозначный прогноз. Полученные знания должны быть использованы для совместного формирования стратегии профилактики и коррекции выявленных расстройств на патогенетическом уровне на ранних стадиях заболеваний специалистами в сфере митохондриальных болезней и гастроэнтерологами.

Конфликт интересов не представлен.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Бельмер С.В., Гасилина Т.В., Хавкин А.И. и др. Функциональные нарушения органов пищеварения у детей. М: РГМУ 2005; 36. (Bel'mer S.V., Gasilina T.V., Havkin A.I. et al. Functional disorders of the digestive system in children. Moscow: RSMU 2005; 36. (in Russ.))
2. Николаева Е.А. Диагностика и профилактика ядерно-кодированных митохондриальных заболеваний у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2014; 2: 19–28. (Nikolaeva E.A. Diagnosis and prevention of nuclear-encoded mitochondrial diseases in children. Ros Vestn Perinatol I Pediatr 2014; 2: 19–28. (in Russ.))
3. Судаков Н.П., Никифоров С.Б., Невинский Г.А. и др. Роль митохондриальной дисфункции в патогенезе социально-значимых заболеваний. Известия Иркутского государственного университета 2008; 1: 2: 11–14. (Sudakov N.P., Nikiforov S.B., Nevinskij G.A. et al. The role of mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of socially significant diseases. Izvestija Irkutskogo gosudarstvennogo universiteta 2008; 1: 2: 11–14. (in Russ.))
4. Neustadt J. Mitochondrial dysfunction and diseases. Integrative Medicine 2006; 5: 3: 14–20.
5. Никитина Л.П., Анкина Л.В., Соловьева Н.В. и др. Митохондриальные болезни (обзор литературы). Особенности клиники отдельных нозологических форм. Сообщение IV. Забайкальский медицинский вестник 2012; 2: 179–187. (Nikitina L.P., Anikina L.V., Solov'eva N.V. et al. Mitochondrial diseases (Review). The clinical features of selected nosological forms. Report IV. Zabajkal'skij medicinskij vestnik 2012; 2: 179–187. (in Russ.))
6. Васюк Ю.А., Куликов К.Г., Кудряков О.Н. и др. Вторичная митохондриальная дисфункция при остром коронарном синдроме. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2007; 1: 41–47. (Vasjuk Yu.A., Kulikov K.G., Kudrjakov O.N. et al. Secondary mitochondrial dysfunction in acute coronary syndrome. Racional'naja farmakoterapija v kardiologii 2007; 1: 41–47. (in Russ.))
7. Никитина Л.П., Гомбоева А.С., Соловьева Н.В. и др. Митохондриальные болезни. Часть I. Генетический аппарат митохондрий. ЭНИ Заб мед вестн 2011; 1: 134–135. (Nikitina L.P., Gombioeva A.C., Solov'eva N.V. et al. Mitochondrial disease. Part I. The genetic apparatus of mitochondria. JeNI Zab med vestn 2011; 1: 134–135. (in Russ.))
8. Camilleri M., Carlson P., Zinsmeister A.R. et al. Mitochondrial DNA and gastrointestinal motor and sensory functions in health and functional gastrointestinal disorders. AJP – Gastrointestinal and Liver Physiology 2009; 296: 510–516.
9. Глоба О.В., Журкова Н.В., Кондакова О.Б. и др. Клинический полиморфизм митохондриальной дисфункции у детей. Современные проблемы науки и образования 2008; 4: 52–53. (Globa O.V., Zhurkova N.V., Kondakova O.B. et al. Clinical polymorphism of mitochondrial dysfunction in children. Sovremennye problemy nauki obrazovanija 2008; 4: 52–53. (in Russ.))
10. Студеникин В.М., Глоба О.В. Митохондриальная патология у детей. Лечащий врач 2016; 1: 32–35. (Studenikin V.M., Globa O.V. Mitochondrial pathology in children. Lechashij vrach 2016; 1: 32–35. (in Russ.))
11. Fujii A., Yoneda M., Ohtani M. et al. Gastric Dysmotility Associated with Accumulation of Mitochondrial A3243G Mutation in the Stomach. Internal Medicine 2004; 43: 12: 1126–1130.
12. Сухоруков В.С., Ключников С.О. Энерготропная терапия в современной педиатрии. Вестн педиатр фармакол и нутрициол 2006; 3: 2: 52–61. (Suhorukov V.S., Kljuchnikov S.O. Energotropic therapy in modern pediatrics. Vestn pediatr farmakol i nutricional 2006; 3: 2: 52–61. (in Russ.))
13. Camilleri M. Enteric nervous system disorders: genetic and molecular insights for the neurogastroenterologist. Neurogastroenterology and Motility 2001; 13: 277–295.
14. Николаева Е.А., Леонтьева И.В., Себелева И.А. и др. Клинический полиморфизм синдрома Кернса–Сейра у детей. Педиатрия 2008; 6: 30–41. (Nikolaeva E.A., Leont'eva I.V., Sebeleva I.A. et al. Clinical polymorphism of Kearns-Sayre syndrome in children. Pediatriya 2008; 6: 30–41. (in Russ.))
15. Судаков В.А., Бывальцев В.А., Никифоров С.Б. и др. Дисфункция митохондрий при нейродегенеративных заболеваниях. Журн неврол и психиатр 2010; 110: 9: 87–91. (Sudakov V.A., Byval'cev V.A., Nikiforov S.B. et al. Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases. Zhurn nevrologii i psixiatrii 2010; 110: 9: 87–91. (in Russ.))
16. Сухоруков В.С. Гастроинтестинальные нарушения при полисистемной митохондриальной недостаточности. Рос вестн перинатол и педиатр 2008; 5: 43–47. (Suhorukov V.S. Gastrointestinal disorders in polysystemic mitochondrial insufficiency. Ros vestn perinatol i pediatr 2008; 5: 43–47. (in Russ.))
17. Laa P., Zweers H.E.E., Knuijt S. et al. Dysphagia, malnutrition and gastrointestinal problems in patients with mitochondri-

- drial disease caused by the m3243A>G mutation. *Netherl J Med* 2015; 73: 1: 30–36.
18. *Boles R.G., Adams K., Li B.U.* Maternal inheritance in cyclic vomiting syndrome. *Am J Med Genet A* 2005; 133: 1: 71–77.
 19. *Zelnik N., Axelrod F.B., Leschinsky E. et al.* Mitochondrial encephalomyopathies presenting with features of autonomic and visceral dysfunction. *Pediatr Neurol* 1996; 14: 25: 1–4.
 20. *Garcia-Velasco A., Gomez-Escalonilla C., Guerra-Vales J.M. et al.* Intestinal pseudo-obstruction and urinary retention: Cardinal features of a mitochondrial DNA-related disease. *J Intern Med* 2003; 253: 381–385.
 21. *Каламбет Е.И., Османов И.М., Сухоруков В.С. и др.* Нарушения клеточного энергообмена и их коррекция при заболеваниях органов пищеварения у детей. *Вопр практич педиатр* 2012; 2: 69–72. (Kalambet E.I., Osmanov I.M., Suhorukov V.S. et al. Disorders of cellular energy exchange and their correction in diseases of the digestive system in children. *Vopr praktich pediatr* 2012; 2: 69–72. (in Russ.))

Поступила 04.10.16
Received on 2016.10.04