

Митохондриальное заболевание – NARP-синдром – в практике детского невролога

Е.В. Шишкина¹, М.В. Бархатов^{1, 2}, Е.В. Борисова², С.О. Фалалеева³,
Н.А. Шекалева², Н.Ю. Макаревская², М.А. Чубко²

¹Кафедра нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ПО лечебного факультета
ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России;
Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;

²КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства»;
Россия, 660074, Красноярск, ул. Академика Киренского, 2А;

³Кафедра детских болезней с курсом ПО педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Красноярский государственный
медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России;
Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Контакты: Михаил Валерьевич Бархатов btv73@mail.ru

Митохондриальные болезни у детей являются одной из важнейших междисциплинарных проблем в современной педиатрии. Заболевания данной группы возникают вследствие мутаций ядерной и/или митохондриальной ДНК и проявляются поражением головного мозга, сердца и скелетной мускулатуры (синдромом энцефалокардиомиопатии).

Авторы представляют клинический случай синдрома нейропатии, атаксии, пигментного ретинита (neuropathy, ataxia, retinitis pigmentosa, NARP-синдрома) у ребенка 1-го года жизни. Ранний дебют на фоне полного здоровья, полиморфизм клинических проявлений: поражение центральной нервной системы, мышечная слабость, нарушение психомоторного развития, судороги вызвали подозрение о митохондриальной патологии, однако окончательный диагноз был установлен благодаря молекулярно-генетическому исследованию. Выявлена мутация $m8993T>G$ в гене *MT-ATP6*, что подтвердило митохондриальное заболевание (NARP-синдром).

Описание клинического случая митохондриальной патологии у ребенка 1-го года жизни представляет несомненный интерес для неврологов и педиатров. Такие признаки, как появление или усугубление изначально существующей задержки развития в раннем периоде жизни, присоединение мышечной гипотонии с изменением рефлекторной сферы, утраты приобретенных навыков, нарушение зрения и слуха, а также прогрессирующий характер заболевания могут указывать на митохондриальную патологию и необходимость исключения заболеваний данной группы с помощью специфических исследований, включая молекулярно-генетическое тестирование.

Ключевые слова: задержка развития, митохондриальные болезни, NARP-синдром, синдром нейропатии, атаксии, пигментного ретинита, клинические проявления, диагностика, лечение

DOI: 10.17650/2073-8803-2016-11-3-57-61

THE MITOCHONDRIAL DISEASE NARP SYNDROME IN THE PRACTICE OF A PEDIATRIC NEUROLOGIST

E. V. Shishkina¹, M. V. Barkhatov^{1, 2}, E. V. Borisova², S. O. Falalaleeva³, N. A. Shchekaleva², N. Yu. Makarevskaya², M. A. Chubko²

¹Department of Nervous System Diseases with Course of Medical Rehabilitation, Faculty of General Medicine,
Prof. V. F. Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Partizana Zheleznyaka St.,
Krasnoyarsk, 660022, Russia;

²Krasnoyarsk Territorial Clinical Center for Maternity and Childhood Protection; 2A Akademika Kirenskogo St.,
Krasnoyarsk, 660074, Russia;

³Department of Childhood Diseases, Faculty of Pediatrics, Prof. V. F. Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University,
Ministry of Health of Russia; 1 Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

Mitochondrial diseases in children are one of the most important interdisciplinary problems in modern pediatrics. The diseases of this group occur due to mutations in nuclear and/or mitochondrial DNA and are manifested by a brain, heart and skeletal muscle lesion (encephalo-cardiomyopathy).

The authors describe a clinical case of NARP (neuropathy, ataxia, retinitis pigmentosa) syndrome in a baby during the first year of life. Early onset in the presence of complete health, the polymorphism of clinical manifestations, such as a central nervous system lesion, muscle weakness, impaired psychomotor development, and seizures, aroused suspicion of the mitochondrial disease; however, the final diagnosis was established by molecular genetic testing. The $m8993T>G$ mutation was found in the *MT-ATP6* gene, which confirmed the mitochondrial disease NARP syndrome.

The description of the clinical case of the mitochondrial disease in a baby during the first year of life is of real interest to neurologists and pediatricians. Signs, such as the appearance or worsening of initially existing developmental delay in the early period of life, addition of muscle hypotonia with a change in the reflex areas, loss of acquired skills, impaired vision and hearing, and the progressive nature

of the disease, may be indicative of the mitochondrial disease and the need to exclude diseases of this group by specific studies, including molecular genetic testing.

Key words: developmental delay, mitochondrial diseases, NARP syndrome, neuropathy syndrome, ataxia, retinitis pigmentosa syndrome, clinical manifestations, diagnosis, treatment

В эпоху современной медицины обсуждение нейрогенетических синдромов в педиатрической практике приобретает особое значение в связи с быстрым развитием современных методов обследования, в том числе молекулярно-генетического тестирования. Только подтвержденный диагноз позволяет выявить носителя данной патологии в семье и использовать методы перинатальной диагностики при планировании последующих беременностей.

Митохондриальные болезни (МБ) у детей являются одной из важнейших междисциплинарных проблем в современной педиатрии. Наиболее ранним описанием данной патологии служит опубликованная в 1960 г. статья ученых из Швеции (L. Ernster и R. Luft), содержащая данные о пациентке с дефектом митохондриального метаболизма энергии. В конце XX в. после прорыва в генетических исследованиях и выявления мутаций генов, которые отвечают за синтез митохондриальных белков, данную группу заболеваний стали рассматривать как отдельный тип патологии [3].

В настоящее время описано около 40 клинических форм МБ, для которых известны молекулярно-генетический и биохимический дефект в митохондриях, а также основной тип наследования. Единой общепринятой классификации на сегодняшний день не существует, но выделяют первичные и вторичные МБ.

МБ могут быть вызваны мутациями как в ядерном, так и в митохондриальном геноме, в результате чего возникает дисфункция митохондрий и органелл, ответственных за производство энергии для клеток [4]. Мутации ядерной ДНК могут наследоваться аутосомно-рецессивно, аутосомно-доминантно либо быть сцеплены с X-хромосомой. Мутации же митохондриальной ДНК (мтДНК) передаются только от матери (MERRF, MELAS, MNGIE, синдром Ли), при этом говорят о так называемых первичных МБ. В других случаях МБ могут быть вызваны появлением спорадических мутаций (делеция или дупликация) и не передаваться по наследству (вторичные МБ) [4]. Мутации мтДНК объясняют около 15 % МБ [4].

Возраст дебюта заболевания во многом зависит от тяжести генетического дефекта. Рядом исследований доказано, что наличие 10 % дефектных митохондрий не оказывает патологического влияния и не имеет клинических проявлений. Но чем сильнее выражен дефект, тем тяжелее клинические проявления и злокачественнее течение болезни [1].

По общепринятому мнению, на сегодняшний день не менее 50 известных медицине заболеваний связано

с митохондриальными нарушениями. Изначально мутации мтДНК считались крайне редкими, предполагалось, что их распространенность составляет 1:5000. Прогресс в изучении данной проблемы начался после проведенного в 2008 г. скринингового исследования, в рамках которого был выполнен генетический анализ на выявление 10 наиболее известных мутаций мтДНК у 3000 новорожденных и у 200 из них были диагностированы данные дефекты. Авторы заключили, что в связи с такой распространенностью МБ можно сказать, что они составляют один из важнейших разделов нейропедиатрии; и поскольку основные (первичные) синдромы проявляются поражением головного мозга, сердца и скелетной мускулатуры (синдромом энцефалокардиомиопатии), данная проблема требует дальнейшего, более глубокого изучения [3, 10].

Одна из редких МБ с вариабельным дебютом — NARP-синдром (neuropathy, ataxia, retinitis pigmentosa, или синдром нейропатии, атаксии, пигментного ретинита), наследственное заболевание с нарушением в дыхательной цепи митохондрий с разнообразными проявлениями, но преимущественным поражением нервной системы [16]. Заболевание дебютирует в раннем детстве или в молодом возрасте. Клинические проявления: парестезии или гиперестезии верхних/нижних конечностей (сенсорная нейропатия); снижение мышечной силы, нарушение координации и равновесия (атаксия). У большинства детей также страдают органы зрения, что связано с сенсорным компонентом заболевания, нарушением цветоощущения сетчатки [6, 14]. NARP-синдром часто сочетается с деменцией, эпилептическими приступами, дефектами слуха и нарушениями ритма сердца [13].

NARP-синдром развивается в результате мутации мтДНК (гены *MT-ATP6* и *MT-ATP8*, нуклеотид 8993), вследствие чего нарушаются процессы оксидантного фосфорилирования в дыхательной цепи митохондрий, что, в свою очередь, приводит к уменьшению выработки главного источника клеточной энергии — аденозинтрифосфата (или комплекса V) [4, 21]. Мутация T8993C считается клинически более легкой, чем T8993G, но при уровне гетероплазмии > 90 % чаще развивается синдром Ли с прогрессирующей нейродегенерацией [2,9]. Наиболее часто при NARP-синдроме встречается мутация 8993T>G, которая приводит к замене лецитина на аргинин в цепочке ДНК [8].

До сих пор не ясно, как именно патология митохондрий приводит к клиническим проявлениям в виде мышечной слабости, нарушения зрения и других

симптомов NARP-синдрома. Терапия же этого заболевания — еще более сложная проблема: этиотропного лечения за полувековую историю изучения данной группы болезней не предложено, но в настоящее время проводятся научные изыскания с положительными результатами по экстракорпоральному (*in vitro*) оплодотворению с использованием переноса ядра оплодотворенной яйцеклетки в безъядерную цитоплазму другой яйцеклетки с нормально функционирующими митохондриями [7, 17, 18, 20].

Сейчас при лечении МБ используют несколько доступных методик.

1. Постуральное управление и физическая терапия (кинезотерапия). Это ведущие способы профилактики осложнений у больных с NARP-синдромом, позволяющие предотвратить развитие контрактур бедер, снизить риск развития сколиоза и т. д. Адекватный 24-часовой постуральный контроль позволяет больному заниматься повседневной деятельностью: принимать пищу, играть, учиться и др. [15].

2. Посиндромная терапия. Эпилепсия: препаратами выбора могут быть леветирацетам и карбамазепин. Не следует назначать вальпроаты, так как они способны нарушать дыхательную цепь митохондрий. Нарушение слуха: как правило, обычного усиления звука при помощи слухового аппарата бывает достаточно для улучшения слуха, однако в тяжелых случаях может быть использована и кохлеарная имплантация [19]. Нарушение зрения: иногда возможна коррекция зрения с помощью очков и линз. Детям со сниженным зрением показана стимуляция коркового представительства органа зрения с применением специальных мультисенсорных игр и игрушек [15]. Профилактика и лечение кардиологических нарушений заключаются в своевременном использовании кардиостимуляторов или, при необходимости, трансплантации сердца [11]. Также при тяжелом течении болезни дети с NARP-синдромом могут нуждаться в парентеральном питании и поддержании функции дыхания вплоть до искусственной вентиляции легких [15].

Из лекарственных препаратов для лечения МБ в настоящее время могут использоваться только различные витамины и родственные лекарственные средства. Опубликовано несколько небольших рандомизированных контролируемых исследований по использованию коэнзима Q10, высоких доз убихинона (5 мг/кг/сут), витамина Е, рибофлавина, карнитина, диметилглицина, ацетилцистеина и дихлорацетата натрия, однако клинический эффект данных препаратов сомнителен [5, 12, 15].

Представляем клиническое описание ребенка 1-го года жизни с NARP-синдромом.

Больной П.А., 6 мес. Из анамнеза жизни известно, что ребенок родился от 2-й беременности, 1-я половина беременности протекала с угрозой прерывания. Роды

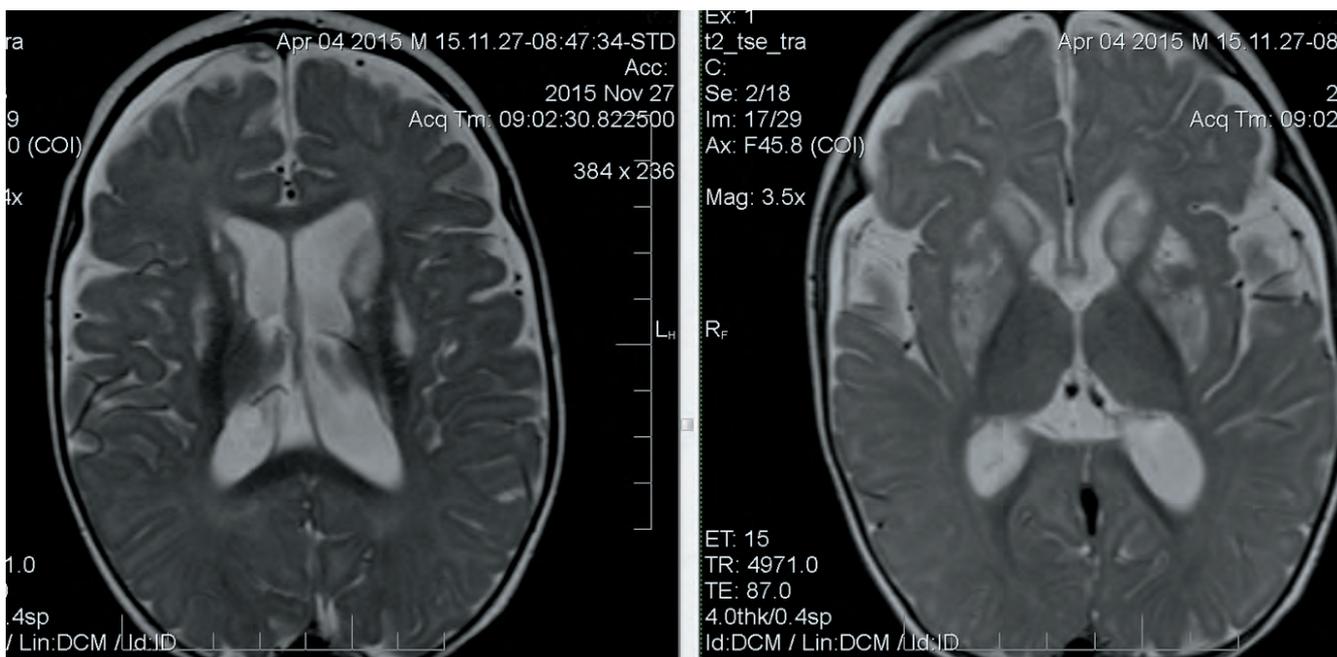
срочные. При рождении диагностирована задержка внутриутробного развития I степени; оценка по шкале Апгар 7/9 баллов. Состояние ребенка в период новорожденности и до 2 мес оценивалось как удовлетворительное (ребенок активно двигался, держал голову). В семье есть старший ребенок, клинически здоров.

С 2 мес появились поперхивания при кормлении грудью, снижение мышечного тонуса в руках, снижение объема спонтанной двигательной активности. Позднее возникло снижение мышечного тонуса в ногах, негативная реакция при выкладывании на живот, колики. Обращались за медицинской помощью по месту жительства, получал курс физиотерапевтического лечения. После вакцинации комбинированной вакциной против дифтерии, столбняка и коклюша в 5 мес у ребенка отмечался подъем температуры тела до субфебрильных значений (37,8 °C), с катаральными явлениями. Ребенок получал лечение по поводу острой респираторной вирусной инфекции, назначенное участковым педиатром. В возрасте 5,5 мес наступило резкое ухудшение состояния, проявляющееся диффузным снижением мышечного тонуса до атонии, периодическим пароксизмальным нарушением дыхания.

Ребенок госпитализирован в отделение патологии раннего возраста КККЦ охраны материнства и детства. При поступлении состояние тяжелое, обусловлено выраженной неврологической симптоматикой. На осмотр реакция вялая, выраженный симптом Грефе, расходящееся косоглазие, большие справа, взгляд фиксирует кратковременно, не следит, при кормлении поперхивается, глоточный рефлекс снижен. Мышечная гипотония до атонии, сухожильные рефлексы снижены. Голову не держит, не переворачивается, не сидит. При оценке высших корковых функций обращало на себя внимание слабое гуление, отсутствие лепета. В период данной госпитализации клинически эпилептических приступов не отмечалось. Уровень лактата в крови 4,2 ммоль/л (норма < 2,0 ммоль/л). По данным проведенного видеозаписи электроэнцефалографического мониторинга икталльных и интерикталльных эпилептиформных нарушений не зафиксировано. По данным магнито-резонансной томографии головного мозга обнаружены патологические изменения в перивентрикулярных отделах теменных долей, в базальных структурах и среднем мозге, незначительные явления внутренней несимметричной гидроцефалии, незавершенная миелинизация белого вещества головного мозга (см. рисунок).

На основании полученных данных возникло подозрение о МБ. Проведен забор крови для молекулярно-генетического исследования. Ребенок выписан домой под наблюдением врачей поликлиники.

В возрасте 7 мес — повторная госпитализация в связи с ухудшением состояния. К уже имеющейся симптоматике присоединились приступы апноэ с замиранием в течение нескольких секунд, признаки аспирационного бронхита. В крови уровень лактата достиг 8,2 ммоль/л,



Пациент П.А., 6 мес. Диагноз: NARP-синдром. Магнитно-резонансная томография головного мозга: патологические изменения в перивентрикулярных отделах теменных долей, в базальных структурах и среднем мозге, незначительные явления внутренней несимметричной гидроцефалии, незавершенная миелинизация белого вещества
 Patient P.A., 6 months. Diagnosis: NARP-syndrom. Magnetic-resonance tomography of brain: pathologic changes in periventricular sections of parietal lobes, basal structures and the mesencephalon, minor features of the internal non-symmetric hydrocephaly, uncompleted myelination of white matter

уровень креатинфосфокиназы – 1964 ЕД/л (норма < 1100 ЕД/л).

Результат молекулярно-генетического тестирования выявил мутацию *m8993T>G* в гене *MT-ATP6*, что подтвердило наличие МБ – NARP-синдрома.

Таким образом, установление диагноза через 4 мес после появления первых симптомов говорит о сложности диагностики и отсутствии специфичности МБ в детской практике. Ранний дебют на фоне полного

здоровья, полиморфизм клинических проявлений: обязательное поражение центральной нервной системы (невропатия – преимущественно сенсомоторная), проксимальная мышечная слабость, деменция, судороги могут на основании клинических данных вызвать подозрение о митохондриальной патологии у ребенка, однако окончательный диагноз можно установить только с помощью молекулярно-генетического исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Евтушенко С.К., Морозова Т.М., Москаленко М.А. и др. Идентификация мутаций у ребенка с митохондриальной энцефалопатией. Международный неврологический журнал 2010;3(33). URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/12170> (дата обращения: 12.10.2016). [Evtushenko S.K., Morozova T.M., Moskalenko M.A. et al. Identification of mutations and a child with mitochondrial encephalomyopathy. *Mezhdunarodnyu neurologicheskiiy zhurnal* = International Neurological Journal 2010;3(33). URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/12170> (date of address: 12.10.2016).
- Заболелания нервной системы у детей. В 2 т. Т. 1. Пер. с англ. под общ. ред. А.А. Скоромца. М.: Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2013. С. 568. [Nervous system diseases at children. In 2 vol. Vol. 1. Transl. from Engl. under gen. ed. of A.A. Skoromets. Moscow: Izdatel'stvo Panfilova; BINOM. Laboratoriya znaniy, 2013. P. 568. (In Russ.)].
- Педиатрия: национальное руководство. В 2 т. Т. 1. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 231–60. [Pediatrics: national guidelines. In 2 vol. Vol. 1. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. Pp. 231–60. (In Russ.)].
- Blanco-Grau A., Bonaventura-Ibars I., Coll-Cantí J. et al. Identification and biochemical characterization of the novel mutation *m.8839G>C* in the mitochondrial *ATP6* gene associated with NARP syndrome. *Genes Brain Behav* 2013;12(8):812–20. DOI: 10.1111/gbb.12089. PMID: 24118886.
- Chinnery P., Marjamaa K., Turnbull D., Thorburn D. Treatment for mitochondrial disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD004426. DOI: 10.1002/14651858.CD004426.pub2. PMID: 16437486.
- Chowers I., Lerman-Sagie T., Elpeleg O.N. et al. Cone and rod dysfunction in the NARP syndrome. *Br J Ophthalmol* 1999;83(2):190–3. DOI: 10.1136/bjo.83.2.190. PMID: 10396197.
- Craven L., Tuppen H.A., Greggains G.D. et al. Pronuclear transfer in human embryos to prevent transmission of mitochondrial DNA

- disease. *Nature* 2010;465(7294):82–5. DOI: 10.1038/nature08958. PMID: 20393463.
8. D'Aurelio M., Vives-Bauza C., Davidson M.M. et al. Mitochondrial DNA background modifies the bioenergetics of NARP/MILS ATP6 mutant cell. *Hum Mol Genet* 2010;19(2):374–86. DOI: 10.1093/hmg/ddp503. PMID: 19875463.
9. Debray F.G., Lambert M., Lortie A. et al. Long-term outcome of Leigh syndrome caused by the NARP-T8993C mtDNA mutation. *Am J Med Genet A* 2007;143A(17):2046–51. DOI: 10.1002/ajmg.a.31880. PMID: 17663470.
10. Elliott H.R., Samuels D.C., Eden J.A. et al. Pathogenic mitochondrial DNA mutations are common in the general population. *Am J Hum Genet* 2008;83(2):254–60. DOI: 10.1016/j.ajhg.2008.07.004. PMID: 18674747.
11. Holmgren D., Wahlander H., Eriksson B.O. et al. Cardiomyopathy in children with mitochondrial disease; clinical course and cardiologic findings. *Eur Heart J* 2003;24(3):280–8. PMID: 12590906.
12. Kanabus M., Heales S.J., Rahman S. Development of pharmacological strategies for mitochondrial disorders. *Br J Pharmacol* 2014;171(8):1798–817. DOI: 10.1111/bph.12456. PMID: 24116962.
13. Keränen T., Kuusisto H. NARP syndrome and adult-onset generalised seizures. *Epileptic Disord* 2006;8(3):200–3. PMID 16987741.
14. Kerrison J.B., Biousse V., Newman N.J. Retinopathy of NARP syndrome. *Arch Ophthalmol* 2000;118(2):298–9. DOI: 10.1001/archoph.118.2.298. PMID: 10676807.
15. Kislser J.E., Whittaker R.G., McFarland R. Mitochondrial diseases in childhood: a clinical approach to investigation and management. *Dev Med Child Neurol* 2010;52(5):422–33. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2009.03605.x. PMID: 20163433.
16. NORD's Rare Disease Information Database. Maternally inherited Leigh syndrome and NARP syndrome. URL: rarediseases.org/rare-diseases/maternally-inherited-leigh-syndrome-and-narp-syndrome/ (last access date: 21.10.2016).
17. Nuffield Council on Bioethics. Novel techniques for the prevention of mitochondrial DNA disorders: an ethical review. URL: nuffieldbioethics.org/project/mitochondrial-dna-disorders/ (last access date: 21.10.2016).
18. Paull D., Emmanuele V., Weiss K.A. et al. Nuclear genome transfer in human oocytes eliminates mitochondrial DNA variants. *Nature* 2013;493(7434):632–7. DOI: 10.1038/nature11800. PMID: 23254936.
19. Sinnatury A., Raut V., Awa A. et al. A review of cochlear implantation in mitochondrial sensorineural hearing loss. *Otol Neurontol* 2003;24(3):418–26. PMID: 12806294.
20. Tachibana M., Amato P., Sparman M. et al. Towards germline gene therapy of inherited mitochondrial diseases. *Nature* 2013;493(7434):627–31. DOI: 10.1038/nature11647. PMID: 23103867.
21. Thorburn D., Rahman S. Mitochondrial DNA-associated Leigh syndrome and NARP. 1993. PMID: 20301352.