

УДК 576.311.347:577.213/.215:575.21:616-021.3-036.3

DOI 10.24144 / 1998-6475.2024.66.21-31

КЛІНІЧНІ ФЕНОТИПИ ВИСОКОГО РИЗИКУ НАЯВНОСТІ ПЕРВИННИХ МІТОХОНДРІАЛЬНИХ ЦИТОПАТІЙ (частина 1)

Абатуров О. Є., Нікуліна А. О.*Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро*

Резюме. Вступ. Первинні мітохондріальні цитопатії (ПМЦ) відносяться до найпоширеніших успадкованих метаболічних захворювань. На сьогодні ідентифіковано близько 550 патогенних варіантів мітохондріальної ДНК (мтДНК) та понад 450 патогенних варіантів транспортної (тРНК) або рибосомальної (рРНК).

Мета дослідження: опис клінічних фенотипів первинних мітохондріальних цитопатій, пов'язаних із високою ймовірністю наявності значних генетичних дефектів мітохондріальної ДНК.

Матеріали та методи. Проведено аналіз 121 наукової роботи, представленої у базах даних Pubmed, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, які були відібрані з 6797 літературних джерел.

Результати досліджень. Спектр клінічних проявів уражень нервової системи варіює від глобального зниження активності нервової системи із затримкою та регресією психомоторного та когнітивного розвитку до судомних нападів, рухових та поведінкових розладів і нейропатій. Найбільш частими ознаками мітохондріальних міопатій є прогресуюча зовнішня офтальмоплегія; підвищена м'язова стомлюваність та слабкість; м'язовий біль, індукований фізичним навантаженням та зниження толерантності до фізичних навантажень. Найчастіше у хворих із ПМЦ діагностують тяжку форму гіпертрофічної кардіоміопатії у ранньому періоді, але також трапляються дилатаційні, рестриктивні типи кардіоміопатії. У хворих із ПМЦ ураження травного тракту проявляються у вигляді рецидивуючого блювання, діареї, порушення моторики, псевдообструктивних епізодів, гепатопатії, печінкової недостатності, яка індукована вальпроатом, зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози. Ураження нирок при ПМЦ представлено нирковими тубулопатіями та стероїдрезистентним нефротичним синдромом.

Висновки. Численність генетичних варіантів, різних рівень гетероплазмії (пропорції між нормальними та мутантними варіантами мтДНК) сприяють клінічному поліморфізму проявів ПМЦ. Клінічний поліморфізм ПМЦ об'єктивно зумовлює складність діагностики ПМЦ. Відмінною патогенетичною рисою ПМЦ є пряме або опосередковане порушення процесу окисного фосфорилювання, яке здійснюється молекулярними білковими комплексами дихального ланцюга, розташованого в мітохондріях.

Ключові слова: первинні мітохондріальні цитопатії, мітохондріальні захворювання, мітохондріальні енцефалопатії, мітохондріальні кардіоміопатії, мітохондріальний лактатацидоз.

Clinical phenotypes of high risk of the presence of primary mitochondrial cytopathies (Part 1)

Abatur O.E., Nikulina A.O.

Abstract. Introduction. Primary mitochondrial cytopathies (PMCs) are among the most common inherited metabolic diseases. To date, about 550 pathogenic variants of mitochondrial DNA (mtDNA) and more than 450 pathogenic variants of transport (tRNA) or ribosomal (rRNA) have been identified.

Purpose of this review is to describe the clinical phenotypes of primary mitochondrial cytopathies associated with a high probability of significant genetic defects in mitochondrial DNA.

Methods. An analysis of 121 scientific works located in the databases Pubmed, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, which were selected from 6797 literary sources, was carried out.

Results. The spectrum of clinical manifestations of lesions of the nervous system varies from a global decrease in the activity of the nervous system with delay and regression of psychomotor and cognitive development to seizures, movement and behavioral disorders, and neuropathies. The most frequent signs of mitochondrial myopathies are progressive external ophthalmoplegia; increased muscle fatigue and weakness; exercise-induced muscle pain and reduced exercise tolerance. Most often, patients with PMC are diagnosed with a severe form of hypertrophic cardiomyopathy in the early period, but there are also dilated, restrictive types of cardiomy-



opathies. In patients with PMC, lesions of the digestive tract are manifested in the form of recurrent vomiting, diarrhea, motility disorders, pseudo-obstructive episodes, hepatopathy, valproate-induced liver failure, exocrine pancreatic insufficiency. Renal damage in PMC is represented by renal tubulopathies and steroid-resistant nephrotic syndrome.

Conclusions. The number of genetic variants, different levels of heteroplasmy (proportions between normal and mutant variants of mtDNA) contribute to the clinical polymorphism of PMC manifestations. Clinical polymorphism of PMC objectively determines the complexity of diagnosis of PMC. A distinctive pathogenetic feature of PMC is a direct or indirect violation of the oxidative phosphorylation process, which is carried out by molecular protein complexes of the respiratory chain located in the mitochondria.

Key words: primary mitochondrial cytopathies, mitochondrial diseases, mitochondrial encephalopathies, mitochondrial cardiomyopathies, mitochondrial lactic acidosis.

Вступ

Первинні мітохондріальні цитопатії (ПМЦ) відносяться до найпоширеніших успадкованих метаболічних захворювань, розповсюдженість яких коливається в межах від 1:3000 до 1:5000 в людській популяції [1–4]. На сьогодні ідентифіковано близько 550 патогенних варіантів мітохондріальної ДНК (мтДНК) у структурних генах субодиниць I, III, IV, V комплексів дихального ланцюга та понад 450 патогенних варіантів транспортної (тРНК) або рибосомальної (рРНК). Більшість патогенних варіантів мтДНК є одонуклеотидними варіантами (single nucleotide variant – SNV), які характеризуються заміною одного нуклеотиду на інший. Крім точкових патогенних варіантів описано більше сотні соматичних делецій або вставок великих ділянок мтДНК. Також визнано численні мутації генів ядерної ДНК, які призводять до розвитку мітохондріальної дисфункції [5]. Відмінною патогенетичною рисою ПМЦ є пряме або опосередковане порушення процесу окисного фосфорилування, яке здійснюється молекулярними білковими комплексами дихального ланцюга, розташованого в мітохондріях [6].

Численність генетичних варіантів, різний рівень гетероплазмії (пропорції між нормальними та мутантними варіантами мтДНК) сприяють клінічному поліморфізму проявів ПМЦ [7]. Клінічний поліморфізм ПМЦ об'єктивно зумовлює складність діагностики ПМЦ. У той самий час певні клінічні ознаки та їх особливі поєднання можуть бути високо асоційовані з ПМЦ. Federica Conti та співавтори [8] вважають, що наявність так званих «червоних прапорців» є свідченням високого ризику ПМЦ у хворого.

Мета дослідження

Метою цього огляду є опис клінічних фенотипів первинних мітохондріальних цитопатій, пов'язаних із високою ймовірністю наяв-

ності значних генетичних дефектів мітохондріальної ДНК. Раннє виявлення фенотипів, пов'язаних із патогенними варіантами ДНК, що призводять до мітохондріальної дисфункції, сприятиме як діагностиці захворювань, так і своєчасному призначенню адекватної, а можливо і таргетної терапії.

Матеріали та методи

Проведено аналіз 121 наукової роботи, представленої у базах даних Pubmed, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, які були відібрані з 6797 літературних джерел за ключовими словами: первинні мітохондріальні цитопатії, мітохондріальні захворювання, мітохондріальні енцефалопатії, мітохондріальні міопатії, мітохондріальні кардіоміопатії, мітохондріальні гастропатії, гепатопатії, печінкова недостатність, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози, мітохондріальні нефропатії, мітохондріальні ендокринопатії, мітохондріальні ураження шкіри та її придатків, мітохондріальні ураження органів зору та слуху, мітохондріальні гематологічні порушення, мітохондріальний лактацидоз, клінічний діагноз мітохондріальних захворювань.

Результати досліджень

Клінічні особливості ураження органів та систем організму, які є патогномонічними для ПМЦ

Мітохондріальні енцефалопатії та інші мітохондріальні ураження нервової системи

Симптоми ураження нервової системи є найпоширенішими ознаками ПМЦ. Характерними клінічними особливостями уражень нервової системи, асоційованими з первинним порушенням функціональної активності мітохондрій є: мультисистемність ураження та/або прогресивність перебігу патологічного процесу. Спектр клінічних проявів ура-

жень нервової системи варіює від глобального зниження активності нервової системи із затримкою та регресією психомоторного та когнітивного розвитку до судомних нападів, рухових (атаксії, дистонії, хореї, тремору) та поведінкових розладів і нейропатій [9–11].

На думку Joyeeta Rahman [12], мітохондріальні енцефалопатії можуть бути представлені трьома великими нозологічними групами: захворюваннями з фенотипом синдрому Лея (Leigh syndrome), мітохондріальними епілепсіями та мітохондріальними лейкоенцефалопатіями. Первинні мітохондріальні цитопатії, що фенотипово подібні до синдрому Лея, характеризуються раннім початком, глобальним зниженням активності головного мозку, яскраво вираженим прогресивним перебігом. Патогномонічною особливістю синдрому Лея вважають ураження базальних гангліїв головного мозку.

Інсультаподібні епізоди є кардинальною клінічною ознакою синдрому мітохондріальної енцефалопатії з лактатацидозом та інсультаподібними епізодами (mitochondrial encephalomyopathy, lacticacidosis, and stroke – like episodes – MELAS) і можуть зустрічатися при синдромах міоклонічної епілепсії з рваними червоними волокнами (myoclonic epilepsy with ragged red fibers – MERRF), Лея, Кернса-Сейра (Kearns - Sayre syndrome – KSS). Фенотипово інсультаподібний епізод імітує ішемічний або геморагічний інсульт, виявляючись порушенням свідомості, гіпертермією, ознаками осередкового ураження центральної нервової системи (геміпарезом, геміплегією, дисфагією або геміанопсією), і часто поєднується з епілептичними нападами, атаксією. В основі інсультаподібних епізодів лежить ураження головного мозку несудинного генезу, переважно локалізоване в тім'яно-скронево-потиличний ділянці [13–15]. На магнітно-резонансній томографії головного мозку простежується ураження кори головного мозку та юстакортикальної білої речовини, яке зазвичай не обмежується судинними територіями. Інсультаподібні епізоди характеризуються підвищеним рівнем лактату як у зоні ураження, так і в явно неуражених областях [16]. Близько 80% випадків інсультаподібних епізодів пов'язані з патогенною мутацією m.3243A>G в гені *MT-TL1* [15,17].

Епілепсія є широко розповсюдженим синдромом серед хворих на ПМЦ. Судомні напади

асоційовані з мутаціями більш ніж 140 різних генів та є патогномонічним симптомом для 40–60% ПМЦ. У хворих із ПМЦ найчастіше трапляються міоклонічні, фокальні моторні напади з вторинною генералізацією, парціальна епілепсія, генералізовані тоніко-клонічні напади. При ПМЦ епілепсія, як правило, має рефрактерний до протисудомної терапії характер. У структурі розповсюженості ПМЦ, що супроводжуються епілепсією, перше місце посідають хвороби, зумовлені порушеннями мтДНК та мутаціями гена *POLG1*. Епілепсія, яка маніфестує в періоді дитячого віку, – ключова клінічна ознака синдромів Лея, Альперса-Гуттенлохера (Alpers-Huttenlocher syndrome – AHS), дефіциту комплексу піруватдегідрогенази, а прояв судомних нападів у дорослому періоді життя – характерний для синдромів MELAS, MERRF або POLG-пов'язаних захворювань. Зокрема, епілепсія внаслідок мутації в гені *POLG1* є високо рефрактерною до фармакотерапії [18–20].

Групу мітохондріальних лейкоенцефалопатій переважно складають синдроми, зумовлені порушеннями функціонування комплексів I і II мітохондріального дихального ланцюга (МДЛ), дефектами біосинтезу залізо-сірчаного кластера та обміну ліпоєвої кислоти [21,22].

Мозочкова атаксія є одним із синдромів рухових розладів, які також часто трапляються при ПМЦ. Першими проявами мозочкової атаксії є порушення ходи, диплопія при швидкому повороті голови, скандуюча, невиразна мова, порушення дрібної моторики рук. Мозочкова атаксія у поєднанні з сенсорною нейропатією характерна для аутосомно-рецесивної атаксії Фрідрейха (Friedreich ataxia – FRDA), яка може маніфестувати з періоду дитячого віку до третього десятиліття життя. Мозочкова атаксія у поєднанні з сенсомоторною аксональною нейропатією є патогномонічною для синдрому сенсорної атаксічної нейропатії, дизартрії та офтальмопарезу (sensory ataxia neuropathy dysarthria and ophthalmoplegia – SANDO), який проявляється у людей, як правило, після двадцятирічного віку [23–25].

Когнітивні, поведінкові та рухові порушення, що прогресують, характерні для мітохондріальних нейродегенеративних захворювань – FRDA та хвороби Шарко-Марі-Тута (Charcot-Marie-Tooth disease – CMTD). Згідно з систематичним оглядом, хворі з мітохондріальною хворобою стикаються з високими



показниками когнітивних труднощів у різних сферах, включаючи (але не обмежуючись ними) зорово-просторове функціонування, пам'ять, увага, швидкість обробки інформації та виконавчі функції [26].

Класичними клінічними проявами мітохондріальних нейропатій є слабкість проксимальних м'язів і порушення чутливості. Мутації генів *MT-ATP6*, *GDAP1*, *MFN2*, *MPV17*, *MTRF*, *PDH*, *POLG*, *SCO2*, *SURF1*, *SURF1* високо асоційовані з розвитком нейропатій. Сенсорна нейропатія є домінуючою клінічною ознакою синдромів AHS, спадкової оптичної нейропатії Лебера (Leber hereditary optic neuropathy – LHON), мітохондріальної аутосомно-рецесивної атаксії (mitochondrial autosomal recessive ataxia syndrome – MIRAS), прогресуючої зовнішньої офтальмоплегії (progressive external ophthalmoplegia – PEO). Сенсомоторна нейропатія спостерігається у хворих із синдромами Лея, KSS, MELAS, MERRF, мітохондріальної нейрогастроентероцефалопатії (mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy – MNGIE), нейропатії, атаксії та пігментного ретиніту (neuropathy, ataxia, retinitis pigmentosa – NARP), SANDO та синдромом міоклонічної епілепсії, міопатії, сенсорної атаксії. Периферична нейропатія у поєднанні з множинним симетричним ліпоматозом асоційована з мутаціями гену мітохондріальний фактора ділення (mitochondrial fission factor – MFF) [27–29].

Мітохондріальні міопатії

Мітохондріальна міопатія може бути єдиним симптомом ПМЦ, а також одним із компонентів клінічного спектру мультисистемного мітохондріально-асоційованого ураження. Мітохондріальні міопатії являють собою генетично різноманітну групу ПМЦ, які можуть бути викликані мутаціями як мтДНК, так і генів ядерної ДНК. Міопатії є поширеним проявом ПМЦ частота їхнього виявлення становить близько 5–15/10000. Найбільш частими ознаками мітохондріальних міопатій є прогресуюча зовнішня офтальмоплегія; підвищена м'язова стомлюваність та слабкість; м'язовий біль, індукований фізичним навантаженням та зниження толерантності до фізичних навантажень [30]. Розвиток мітохондріальних міопатій асоційований із му-

таціями більш ніж 60 генів: мтДНК, таких як *MT-TA*, *MT-TC*, *MT-TE*, *MT-TH*, *MT-TK*, *MT-TL2*, *MT-TQ*, *MT-TS1*, *MT-TS2*, *MT-TV* й інших; та ядерної ДНК, таких як *OPA1*, *MSTO1*, *GFER*, *SLC25A4*, *SLC25A42*, *SPG7*, *AFG3L2*, *SDHA*, *NDUFS1*, *COX20*, *POLG1*, *POLG2*, *RRM2B* та інших. З багатьох синдромів, які проявляються міопатіями, найчастіше трапляється синдром CPEO, який клінічно проявляється прогресуючим блефароптозом, обмеженням рухів очних яблук і помірною слабкістю м'язів кінцівок. Синдром CPEO може бути обумовлений мутаціями генів *DGUOK*, *POLG*, *POLG2*, *RRM2B*, *SLC25A4*, *SPG7*, *TWNK*. Міопатія є ключовою ознакою синдромів виснаження мтДНК (mitochondrial DNA depletion syndrome – MTDPS), Лея, KSS, MELAS, MERRF, MNGIE, NARP, глухоти та діабету, успадкованих за материнською лінією (maternally inherited deafness and diabetes – MIDD) [31–33].

Мітохондріальні кардіоміопатії

Кардіоміопатії є патологією серця, високо асоційованою з мітохондріальними порушеннями. Кардіоміопатії трапляються у 20–40% хворих на ПМЦ. Найчастіше у хворих із ПМЦ діагностують тяжку форму гіпертрофічної кардіоміопатії у ранньому періоді дитинства, але також трапляються дилатаційні, рестриктивні та інші типи кардіоміопатії (табл. 1) [33]. Кардіоміопатії у хворих на синдром MELAS трапляються у 30–32%, а на синдром Лея – у 18–21% випадків. Ступінь тяжкості мітохондріальних кардіоміопатій коливається від легкого до важкого з раннім, навіть внутрішньоутробним початком, що призводить до летального наслідку в ранньому дитинстві. Мітохондріальні кардіоміопатії часто пов'язані з порушеннями атріовентрикулярної провідності та характеризуються швидким прогресуванням серцевої недостатності до термінальної стадії. Мітохондріальні кардіоміопатії можуть бути зумовлені як порушеннями мтДНК, так і мутаціями генів ядерної ДНК, причому кардіоміопатії, викликані патогенними варіантами мтДНК, частіше маніфестують у дорослому періоді життя, тоді як ПМЦ, викликані мутаціями генів ядерної ДНК, проявляються у період дитинства [34–36].



Таблиця 1

Гени, асоційовані з кардіоміопатіями [37–41]

Причинні гени	Первинні мітохондріальні захворювання
Гіпертрофічна кардіоміопатія	
MT-ATP6	Синдроми NARP, Лея
MT-CYB	Септооптична дисплазія
MT-ND1	Синдром LHON
MT-ND5	Синдром Лея
MT-ND6	Синдроми LHON, MELAS
MT-TI	Синдроми MERRF, Лея
MT-TK	Синдроми MERRF, Лея
MT-TL1	Синдроми MELAS, Лея
MT-TV	Синдроми MERRF, Лея
AARS2	Синдром COXPD 8
ACAD9	Дефіцит комплексу I
ACAD9	Дефіцит MTP з міопатією та нейропатією
ACADVL	Дефіцит ацил-КоА-дегідрогенази жирних кислот із дуже довгим ланцюгом
AGK	Синдром Сенгерса
ATAD3A	Спадкова спастична пареплегія, аксональна нейропатія
BOLA3	Синдром множинної мітохондріальної дисфункції 2 типу
COA6	Дефіцит комплексу IV
CoQ4	Летальне дитяче мітохондріальне захворювання
COX10	Дефіцит комплексу IV
COX15	Дефіцит цитохром-с-оксидази
COX6B1	Синдроми MELAS, MERRF
ELAC2	Синдром COXPD17
FXN	FRDA, синдроми MELAS, MERRF
GTPB3	Синдром COXPD23
KARS	Прогресуюча лейкоенцефалопатія /або глухота з інфантильним початком
MIPEP	Синдром COXPD31
MRPL3	Синдром COXPD9
MRPL44	Дефіцит комплексу IV
MRPS22	Синдром COXPD 8
MT01	Синдром COXPD10
NDUFA11	Дефіцит комплексу I
NDUFAF1	Дефіцит комплексу I
NDUFS2	Дефіцит комплексу I
QRSL1	Синдром COXPD40
SCO2	Дефіцит цитохром-с-оксидази



Продовження табл. 1

SLC22A5	Системний первинний дефіцит карнітину
SLC25A4	MTDPS-12
TEME70	Дефіцит комплексу V
TSFM	Синдром COXPD3
XPNPEP3	Синдром NPHPL1
Дилатаційна кардіоміопатія	
MT-ND4	Синдром LHON
MT-ND6	Синдроми LHON, MELAS
ACADVL	Дефіцит ацил-КоА-дегідрогенази жирних кислот з дуже довгим ланцюгом
CLPB	Синдром MEGCANN (3-methylglutaconic aciduria, type VII; MGCA7)
DNAJC19	Синдром DCMA
GTPB3	Синдром COXPD23
MIPEP	Синдром COXPD31
KARS	Мітохондріальна цитопатія
SDHD	Дефіцит комплексу II
SLC22A5	Системний первинний дефіцит карнітину
TOP3A	Мітохондріальне захворювання, що виникає у дорослому віці
TSFM	Синдром COXPD3
WWTR1	Синдром Барта
XPNPEP3	Синдром NPHPL1
Рестриктивна кардіоміопатія	
MT-RNR1	Спадкова приглухуватість за материнською лінією
MT-TL1	Синдроми MELAS, Лея

Примітка: COXPD (combined oxidative phosphorylation deficiency) – комбінований дефіцит окислювального фосфорилування; DCMA (dilated cardiomyopathy with ataxia syndrome) – дилатаційна кардіоміопатія з синдромом атаксії; MEGCANN (3-methylglutaconic aciduria, type VII; MGCA7) – 3-метилглутаконова ацидурія, тип VII, MGCA7; NPHPL1 (nephronophthisis-like nephropathy 1) – нефронофтизоподібна нефропатія 1.

Дві синдромні мітохондріальні кардіоміопатії, що проявляються в дитинстві, – це синдром Барта (Barth syndrome – BTHS) та синдром Сенгерса (Sengers syndrome). Синдром Барта (OMIM#300394) – це X-зчеплений стан, що викликаний мутаціями гену *TAFAZZIN* (*TAZ*), який кодує мітохондріальну ацил-трансферазу/трансацिलाзу, необхідну для біосинтезу кардіоліпіну й характеризується дилатаційною кардіоміопатією, скелетною проксимальною міопатією, уповільненим ростом, циклічною нейтропенією та 3-метилглутаконовою ацидурією [42,43]. Синдром Сенгерса (OMIM# 212350) – рідкісне аутосомно-рецесивне мітохондріальне захворюван-

ня, спричинене двоалельними патогенними варіантами гена, який кодує ацилгліцеринкіназу (acylglycerol kinase – AGK). Для синдрому Сенгерса характерна клінічна «тріада» – гіпертрофічна кардіоміопатія, катаракта та лактатацидоз зі скелетною міопатією або без неї [44].

Мітохондріальне ураження травного тракту

У хворих із ПМЦ ураження травного тракту проявляються у вигляді рецидивуючого блювання, діареї, порушення моторики, псевдообструктивних епізодів, гепатопатії, печінкової недостатності, яка індукована вальпроатом, зовнішньосекреторної недостатності

підшлункової залози. Порушення моторики травного тракту внаслідок дегенерації м'язів є тривожним сигналом для ПМЦ, які зазвичай трапляються з кількома генетичними дефектами [45].

Блювота часто трапляється при численних ПМЦ, патогенез яких характеризується гострим ураженням головного мозку, накопиченням токсичних метаболітів, вираженими порушеннями електролітного балансу, недостатністю надниркових залоз.

Немотивовані епізоди рецидивуючих блювання та діареї, які супроводжуються енцефаломіопатією, нейропатією та поступовим розвитком кахексії, патогномонічні для мітохондріальної нейрогастроенцефалопатії (MNGIE), викликані мутаціями гена *TYMP*. Прогресуюче порушення моторики травного тракту в поєднанні з РЕО, полінейропатією, втратою слуху та лейкоенцефалопатією є серйозною діагностичною ознакою синдрому MNGIE [46].

Ураження печінки часто супроводжує спадкові ПМЦ і клініко-лабораторно може проявлятися від мінімальних ознак у вигляді гепатомегалії, помірного підвищення рівня активності трансаміназ у сироватці крові до тяжкої печінкової недостатності. Необхідно підкреслити, що більшість гепатопатій, що діагностуються у неонатальному періоді життя, є проявом ПМЦ. Приблизно у 17% випадків гостра печінкова недостатність, що діагностується у дітей до дворічного віку, обумовлена первинними мітохондріальними порушеннями. Мітохондріальне ураження печінки часто супроводжується гіпоглікемією та лактатацидозом. Ураження печінки, що виникає при ПМЦ, відрізняється прогресуючим перебігом та високим рівнем несприятливих наслідків. Винятком є неонатальна печінкова дисфункція, асоційована з мутаціями гена *SERAC1*, яка приблизно у половини хворих, характеризується оборотним перебігом. Ураження печінки при ПМЦ гістологічно характеризується мікро- та макровезикулярним стеатогепатитом [47–49].

Найчастіше трапляються ПМЦ, які супроводжуються ураженням печінки: 1) гепатоцеребральні форми синдрому MTDPS, які викликані мутаціями генів *DGUOK* (MTDPS 3 типу), *MPV17* (нейрогепатопатія Навахо), *POLG1* (AHS), *RRM2B* (MTDPS8A), *TWINK* (MTDPS7); 2) синдроми, пов'язані з мутаціями генів компонентів комплексів I, III та IV, таких як *MT-TP*

(синдром MNGIE), *ACAD9* (дефіцит мітохондріального комплексу I, ядерний тип 20 (mitochondrial complex I deficiency, nuclear type 20 – MC1DN20)), *BCS1L* (дефіцит мітохондріального комплексу III, ядерний тип 1 (mitochondrial complex III deficiency, nuclear type 1 – MC3DN1)); *SCO1* (дефіцит мітохондріального комплексу IV, ядерний тип 4 (mitochondrial complex IV deficiency, nuclear type 4 – MC4DN4)); 3) хвороби, асоційовані з мутаціями генів, які беруть участь у β -окисленні та транспорті жирних кислот, зокрема генів *LCHAD*, *CPT1*, *CPT2*, *VLCAD*. Ураження печінки у неонатальний період життя притаманно ПМЦ, в основі яких лежать мутації генів *ACAD9*, *BCS1L*, *DGUOK*, *TWINK* [47; 50–52].

Зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози є ключовим симптомом синдрому Пірсона та стану, зумовленого мутаціями гена *COX4I2* [53].

Мітохондріальні нефропатії

Нефропатії в структурі частоти виявлення органопатології, що спостерігається у хворих із ПМЦ, стійко займають шосте місце після ураження нервової та м'язової системи. Ураження нирок при ПМЦ переважно представлено нирковими тубулопатіями та стероїдрезистентним нефротичним синдромом. Найчастіше трапляється проксимальна тубулопатія [54,55].

Висока частота ураження проксимальних каналців, імовірно, обумовлена відсутністю здатності їх епітеліальних клітин синтезувати АТФ за рахунок гліколізу, що швидко призводить до порушення реабсорбційної функції каналців. Зниження реабсорбції в проксимальних каналцях електролітів, амінокислот, білків і глюкози призводить до гіпофосфатемії, генералізованої аміноацидурії, низькомолекулярної протеїнурії, глюкозурії та розвитку проксимального ниркового каналцевого ацидозу. Проксимальна тубулопатія є характерною ознакою синдромів KSS, Пірсона, що зумовлені великомасштабними перебудовами мтДНК; та ПМЦ, пов'язаних із порушенням функціонування компонентів комплексів III (*BCS1L*), IV (*COX10*) МДЛ; факторів, що беруть участь у підтримці нуклеотидного пулу (*RRM2B*) та процесі трансляції (*MRPS22*). Дистальна тубулопатія, яка, як відомо, характеризується гіпомагніємією, гіпокаліємією та гіпокальціурією, спостерігається при синдромах KSS та Лея. Ураження епітелію дистальних каналців та петлі нефрону при-



зводить до розвитку нефронофтизоподібної нефропатії, розвиток якої індукується мутаціями гена *XPNPEP3* [56–58].

Стероїдрезистентний нефротичний синдром, що виникає при ПМЦ, морфологічно зумовлений фокально-сегментарним гломерулосклерозом і є проявом порушень біосинтезу KoQ10, зумовлених мутаціями генів *PDSS2*, *COQ2*, *COQ6*, *COQ8B* [58]. Також стероїдорезистентний нефротичний синдром і фокальний сегментарний гломерулосклероз спостерігається у хворих на ПМЦ із мутацією m.3243G>A гена, який кодує мітохондріальну тРНК^{Leu(UUR)} [60].

Розвиток ниркової недостатності, що прогресує, відзначається у хворих із мутаціями генів серил-тРНК-синтетази 2 (seryl-tRNA synthetase 2, mitochondrial – SARS2), мітохондрі-

ального рибосомного білка S7 (mitochondrial ribosomal protein S7 – MRPS7) [61–63].

Висновки

Численність генетичних варіантів, різний рівень гетероплазмії (пропорції між нормальними та мутантними варіантами мтДНК) сприяють клінічному поліморфізму проявів ПМЦ. Клінічний поліморфізм ПМЦ об'єктивно зумовлює складність діагностики ПМЦ. Відмінною патогенетичною рисою ПМЦ є пряме або опосередковане порушення процесу окисного фосфорилування, яке здійснюється молекулярними білковими комплексами дихального ланцюга, розташованого в мітохондріях.

Конфлікт інтересів: автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

1. Gorman GS, Schaefer AM, Ng Y, et al. Prevalence of nuclear and mitochondrial DNA mutations related to adult mitochondrial disease. *Ann Neurol*. 2015 May;77(5):753-9. doi: 10.1002/ana.24362. Epub 2015 Mar 28. PMID: 25652200; PMCID: PMC4737121.
2. Buajitti E, Rosella LC, Zabzuni E, et al. Prevalence and health care costs of mitochondrial disease in Ontario, Canada: A population-based cohort study. *PLoS One*. 2022 Apr 8;17(4):e0265744. doi: 10.1371/journal.pone.0265744. PMID: 35395012; PMCID: PMC8993002.
3. Abaturov OE, Nikulina AO, Rusakova OO. [Aberrant DNA methylation associated with the development of metabolically associated fatty liver disease]. *Child's health*. 2024; 4 (19): 61-73. doi: 10.22141/2224-0551.19.4.2024.1710.
4. Missen S, Wilson C, Potter H, et al. Mitochondrial disease in New Zealand: a nationwide prevalence study. *Intern Med J*. 2024 Mar;54(3):388-397. doi: 10.1111/imj.16211. Epub 2023 Sep 21. PMID: 37732891.
5. Tauchmannová K, Pecinová A, Houštěk J, et al. Variability of Clinical Phenotypes Caused by Isolated Defects of Mitochondrial ATP Synthase. *Physiol Res*. 2024 Aug 31;73(Suppl 1):S243-S278. doi: 10.33549/physiolres.935407. Epub 2024 Jul 17. PMID: 39016153; PMCID: PMC11412354.
6. Schlieben LD, Prokisch H. The Dimensions of Primary Mitochondrial Disorders. *Front Cell Dev Biol*. 2020 Nov 26;8:600079. doi: 10.3389/fcell.2020.600079. PMID: 33324649; PMCID: PMC7726223.
7. Ng YS, Bindoff LA, Gorman GS, et al. Mitochondrial disease in adults: recent advances and future promise. *Lancet Neurol*. 2021 Jul;20(7):573-584. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00098-3. PMID: 34146515.
8. Conti F, Di Martino S, Drago F, et al. Red Flags in Primary Mitochondrial Diseases: What Should We Recognize? *Int J Mol Sci*. 2023 Nov 25;24(23):16746. doi: 10.3390/ijms242316746. PMID: 38069070; PMCID: PMC10706469.
9. Alshial EE, Abdulghaney MI, Wadan AS, et al. Mitochondrial dysfunction and neurological disorders: A narrative review and treatment overview. *Life Sci*. 2023 Dec 1;334:122257. doi: 10.1016/j.lfs.2023.122257. Epub 2023 Nov 8. PMID: 37949207.
10. Sahab Uddin M, Alghamdi BS, Ashraf GM. Mitochondrial Medicine for Neurological Disorders. *Curr Neuropsychopharmacol*. 2023;21(5):1024-1025. doi: 10.2174/1570159X2105230320095644. PMID: 37203188; PMCID: PMC10286594.
11. Zhang L, Dai L, Li D. Mitophagy in neurological disorders. *J Neuroinflammation*. 2021 Dec 22;18(1):297. doi: 10.1186/s12974-021-02334-5. PMID: 34937577; PMCID: PMC8693476.
12. Rahman S. Mitochondrial diseases and status epilepticus. *Epilepsia*. 2018 Oct;59 Suppl 2:70-77. doi: 10.1111/epi.14485. Epub 2018 Aug 29. PMID: 30159903.
13. Będkowska N, Zontek A, Paprocka J. Stroke-like Episodes in Inherited Neurometabolic Disorders. *Metabolites*. 2022 Sep 30;12(10):929. doi: 10.3390/metabo12100929. PMID: 36295831; PMCID: PMC9611026.

14. Orsucci D, Caldarazzo Ienco E, et al. Mitochondrial stroke-like episodes: The search for new therapies. *Pharmacol Res.* 2022 Jun;180:106228. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106228. Epub 2022 Apr 21. PMID: 35462010.
15. Ng YS, Gorman GS. Stroke-like episodes in adult mitochondrial disease. *Handb Clin Neurol.* 2023;194:65-78. doi: 10.1016/B978-0-12-821751-1.00005-1. PMID: 36813321.
16. Cheng W, Zhang Y, He L. MRI Features of Stroke-Like Episodes in Mitochondrial Encephalomyopathy With Lactic Acidosis and Stroke-Like Episodes. *Front Neurol.* 2022 Feb 9;13:843386. doi: 10.3389/fneur.2022.843386. PMID: 35222261; PMCID: PMC8863858.
17. Ryytty S, Hämäläinen RH. The Mitochondrial m.3243A>G Mutation on the Dish, Lessons from In Vitro Models. *Int J Mol Sci.* 2023 Aug 30;24(17):13478. doi: 10.3390/ijms241713478. PMID: 37686280; PMCID: PMC10487608.
18. Lim A, Thomas RH. The mitochondrial epilepsies. *Eur J Paediatr Neurol.* 2020 Jan;24:47-52. doi: 10.1016/j.ejpn.2019.12.021. Epub 2020 Jan 7. PMID: 31973983.
19. Lopriore P, Gomes F, Montano V, et al. Mitochondrial Epilepsy, a Challenge for Neurologists. *Int J Mol Sci.* 2022 Oct 30;23(21):13216. doi: 10.3390/ijms232113216. PMID: 36362003; PMCID: PMC9656379.
20. Rho JM, Boison D. The metabolic basis of epilepsy. *Nat Rev Neurol.* 2022 Jun;18(6):333-347. doi: 10.1038/s41582-022-00651-8. Epub 2022 Mar 31. PMID: 35361967; PMCID: PMC10259193.
21. Schweitzer F, Laurent S, Cortese I, et al. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: Pathogenesis, Diagnostic Tools, and Potential Biomarkers of Response to Therapy. *Neurology.* 2023 Oct 17;101(16):700-713. doi: 10.1212/WNL.000000000000207622. Epub 2023 Jul 24. PMID: 37487750; PMCID: PMC10585672.
22. Pizzamiglio C, Hanna MG, Pitceathly RDS. Primary mitochondrial diseases. *Handb Clin Neurol.* 2024;204:53-76. doi: 10.1016/B978-0-323-99209-1.00004-1. PMID: 39322395.
23. Sullivan R, Yau WY, O'Connor E, et al. Spinocerebellar ataxia: an update. *J Neurol.* 2019 Feb;266(2):533-544. doi: 10.1007/s00415-018-9076-4. Epub 2018 Oct 3. PMID: 30284037; PMCID: PMC6373366.
24. Kuo SH. Ataxia. *Continuum (Minneap Minn).* 2019 Aug;25(4):1036-1054. doi: 10.1212/CON.0000000000000753. PMID: 31356292; PMCID: PMC7339377.
25. Synofzik M, Rugarli E, Reid E, et al. Ataxia and spastic paraplegia in mitochondrial disease. *Handb Clin Neurol.* 2023;194:79-98. doi: 10.1016/B978-0-12-821751-1.00009-9. PMID: 36813322.
26. Moore HL, Blain AP, Turnbull DM, et al. Systematic review of cognitive deficits in adult mitochondrial disease. *Eur J Neurol.* 2020 Jan;27(1):3-17. doi: 10.1111/ene.14068. Epub 2019 Oct 22. PMID: 31448495; PMCID: PMC6916601.
27. Lu JQ, Tarnopolsky MA. Mitochondrial neuropathy and neurogenic features in mitochondrial myopathy. *Mitochondrion.* 2021 Jan;56:52-61. doi: 10.1016/j.mito.2020.11.005. Epub 2020 Nov 19. PMID: 33220502.
28. Horvath R, Medina J, Reilly MM, et al. Peripheral neuropathy in mitochondrial disease. *Handb Clin Neurol.* 2023;194:99-116. doi: 10.1016/B978-0-12-821751-1.00014-2. PMID: 36813324.
29. Ferreira T, Polavarapu K, Olimpio C, et al. Variants in mitochondrial disease genes are common causes of inherited peripheral neuropathies. *J Neurol.* 2024 Jun;271(6):3546-3553. doi: 10.1007/s00415-024-12319-y. Epub 2024 Mar 28. PMID: 38549004; PMCID: PMC11136726.
30. Chin HL, Lai PS, Tay SKH. A clinical approach to diagnosis and management of mitochondrial myopathies. *Neurotherapeutics.* 2024 Jan;21(1):e00304. doi: 10.1016/j.neurot.2023.11.001. Epub 2023 Dec 19. PMID: 38241155; PMCID: PMC10903095.
31. Ahmed ST, Craven L, Russell OM, et al. Diagnosis and Treatment of Mitochondrial Myopathies. *Neurotherapeutics.* 2018 Oct;15(4):943-953. doi: 10.1007/s13311-018-00674-4. PMID: 30406383; PMCID: PMC6277287.
32. Olimpio C, Tiet MY, Horvath R. Primary mitochondrial myopathies in childhood. *Neuromuscul Disord.* 2021 Oct;31(10):978-987. doi: 10.1016/j.nmd.2021.08.005. PMID: 34736635.
33. Bottoni P, Gionta G, Scatena R. Remarks on Mitochondrial Myopathies. *Int J Mol Sci.* 2022 Dec 21;24(1):124. doi: 10.3390/ijms24010124. PMID: 36613565; PMCID: PMC9820309.
34. Brunel-Guitton C, Levtova A, Sasarman F. Mitochondrial Diseases and Cardiomyopathies. *Can J Cardiol.* 2015 Nov;31(11):1360-76. doi: 10.1016/j.cjca.2015.08.017. Epub 2015 Aug 28. PMID: 26518446.
35. Yang J, Chen S, Duan F, et al. Mitochondrial Cardiomyopathy: Molecular Epidemiology, Diagnosis, Models, and Therapeutic Management. *Cells.* 2022 Nov 6;11(21):3511. doi: 10.3390/cells11213511. PMID: 36359908; PMCID: PMC9655095.



36. Atici AE, Crother TR, Noval Rivas M. Mitochondrial quality control in health and cardiovascular diseases. *Front Cell Dev Biol.* 2023 Nov 6;11:1290046. doi: 10.3389/fcell.2023.1290046. PMID: 38020895; PMCID: PMC10657886.
37. Towbin JA, Jefferies JL. Cardiomyopathies Due to Left Ventricular Noncompaction, Mitochondrial and Storage Diseases, and Inborn Errors of Metabolism. *Circ Res.* 2017 Sep 15;121(7):838-854. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310987. PMID: 28912186.
38. St-Pierre G, Steinberg C, Dubois M, Sénéchal M. What the Cardiologist Should Know About Mitochondrial Cardiomyopathy? *Can J Cardiol.* 2019 Feb;35(2):221-224. doi: 10.1016/j.cjca.2018.11.018. Epub 2018 Nov 29. PMID: 30760430.
39. Wachoski-Dark E, Zhao T, Khan A, Shutt TE, Greenway SC. Mitochondrial Protein Homeostasis and Cardiomyopathy. *Int J Mol Sci.* 2022 Mar 20;23(6):3353. doi: 10.3390/ijms23063353. PMID: 35328774; PMCID: PMC8953902.
40. Schoonvelde SAC, RuijmbEEK CWB, Verhagen JMA, et al. Mitochondrial Cardiomyopathy: Distinctive Yang J, Chen S, Duan F, Wang X, Zhang X, Lian B, Kou M, Chiang Z, Li Z, Lian Q. Mitochondrial Cardiomyopathy: Molecular Epidemiology, Diagnosis, Models, and Therapeutic Management. *Cells.* 2022 Nov 6;11(21):3511. doi: 10.3390/cells11213511. PMID: 36359908; PMCID: PMC9655095.
41. Schoonvelde SAC, RuijmbEEK CWB, Verhagen JMA, et al. Mitochondrial Cardiomyopathy: Distinctive Cardiac Phenotype Detected with Cardiovascular MRI. *Radiol Cardiothorac Imaging.* 2023 Apr 13;5(2):e230014. doi: 10.1148/ryct.230014. PMID: 37124643; PMCID: PMC10141447.
42. Pang J, Bao Y, Mitchell-Silbaugh K, et al. Barth Syndrome Cardiomyopathy: An Update. *Genes (Basel).* 2022 Apr 8;13(4):656. doi: 10.3390/genes13040656. PMID: 35456462; PMCID: PMC9030331.
43. Pu WT. Experimental models of Barth syndrome. *J Inherit Metab Dis.* 2022 Jan;45(1):72-81. doi: 10.1002/jimd.12423. Epub 2021 Aug 15. PMID: 34370877; PMCID: PMC8814986.
44. Wu CW, Caha M, Smoot L, et al. Sengers syndrome and AGK-related disorders - Minireview of phenotypic variability and clinical outcomes in molecularly confirmed cases. *Mol Genet Metab.* 2023 Jul;139(3):107626. doi: 10.1016/j.ymgme.2023.107626. Epub 2023 Jun 10. PMID: 37354892.
45. Haque PS, Kapur N, Barrett TA, et al. Mitochondrial function and gastrointestinal diseases. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2024 Aug;21(8):537-555. doi: 10.1038/s41575-024-00931-2. Epub 2024 May 13. PMID: 38740978.
46. Hirano M, Carelli V, De Giorgio R, et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE): Position paper on diagnosis, prognosis, and treatment by the MNGIE International Network. *J Inherit Metab Dis.* 2021 Mar;44(2):376-387. doi: 10.1002/jimd.12300. Epub 2020 Sep 8. PMID: 32898308; PMCID: PMC8399867.
47. Ayers M, Horslen SP, Gómez AM, et al. Mitochondrial Hepatopathy. *Clin Liver Dis.* 2022 Aug;26(3):421-438. doi: 10.1016/j.cld.2022.03.006. Epub 2022 Jun 25. PMID: 35868683.
48. Chinnery PF, DiMauro S. Mitochondrial hepatopathies. *J Hepatol.* 2005 Aug;43(2):207-9. doi: 10.1016/j.jhep.2005.05.012. PMID: 15964657.
49. Fellman V, Kotarsky H. Mitochondrial hepatopathies in the newborn period. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2011 Aug;16(4):222-8. doi: 10.1016/j.siny.2011.05.002. Epub 2011 Jun 15. PMID: 21680270.
50. Fromenty B, Roden M. Mitochondrial alterations in fatty liver diseases. *J Hepatol.* 2023 Feb;78(2):415-429. doi: 10.1016/j.jhep.2022.09.020. Epub 2022 Oct 7. PMID: 36209983.
51. Fellman V, Kotarsky H. Mitochondrial hepatopathies in the newborn period. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2011 Aug;16(4):222-8. doi: 10.1016/j.siny.2011.05.002. Epub 2011 Jun 15. PMID: 21680270.
52. Mavraki E, Labrum R, Sergeant K, et al. Genetic testing for mitochondrial disease: the United Kingdom best practice guidelines. *Eur J Hum Genet.* 2023 Feb;31(2):148-163. doi: 10.1038/s41431-022-01249-w. Epub 2022 Dec 13. PMID: 36513735; PMCID: PMC9905091.
53. Shteyer E, Saada A, Shaag A, et al. Exocrine pancreatic insufficiency, dyserythropoietic anemia, and calvarial hyperostosis are caused by a mutation in the COX4I2 gene. *Am J Hum Genet.* 2009 Mar;84(3):412-7. doi: 10.1016/j.ajhg.2009.02.006. Epub 2009 Mar 5. PMID: 19268275; PMCID: PMC2668012.
54. Govers LP, Toka HR, Hariri A, et al. Mitochondrial DNA mutations in renal disease: an overview. *Pediatr Nephrol.* 2021 Jan;36(1):9-17. doi: 10.1007/s00467-019-04404-6. Epub 2020 Jan 10. PMID: 31925537; PMCID: PMC7701126.
55. Doke T, Susztak K. The multifaceted role of kidney tubule mitochondrial dysfunction in kidney disease development. *Trends Cell Biol.* 2022 Oct;32(10):841-853. doi: 10.1016/j.tcb.2022.03.012. Epub 2022 Apr 25. PMID: 35473814; PMCID: PMC9464682.



56. Emma F, Salviati L. Mitochondrial cytopathies and the kidney. *Nephrol Ther.* 2017 Apr;13 Suppl 1:S23-S28. doi: 10.1016/j.nephro.2017.01.014. PMID: 28577739.
57. Gazdikova K, Fojtova A, Ticha L. Kidney manifestations of mitochondrial disorders. *Bratisl Lek Listy.* 2022;123(9):659-671. doi: 10.4149/BLL_2022_106. PMID: 36039885.
58. Tong L, Rao J, Yang C, et al. Mutational burden of XPNPEP3 leads to defects in mitochondrial complex I and cilia in NPHPL1. *iScience.* 2023 Jul 23;26(8):107446. doi: 10.1016/j.isci.2023.107446. PMID: 37599822; PMCID: PMC10432713
59. [Mantle D, Millichap L, Castro-Marrero J, et al. Primary Coenzyme Q10 Deficiency: An Update. *Antioxidants (Basel).* 2023 Aug 21;12(8):1652. doi: 10.3390/antiox12081652. PMID: 37627647; PMCID: PMC10451954.
60. Emma F, Bertini E, Salviati L, et al. Renal involvement in mitochondrial cytopathies. *Pediatr Nephrol.* 2012 Apr;27(4):539-50. doi: 10.1007/s00467-011-1926-6. Epub 2011 Jun 9. PMID: 21656172; PMCID: PMC3288375.
61. Belostotsky R, Ben-Shalom E, Rinat C, et al. Mutations in the mitochondrial seryl-tRNA synthetase cause hyperuricemia, pulmonary hypertension, renal failure in infancy and alkalosis, HUPRA syndrome. *Am J Hum Genet.* 2011 Feb 11;88(2):193-200. doi: 10.1016/j.ajhg.2010.12.010. Epub 2011 Jan 20. PMID: 21255763; PMCID: PMC3035710.
62. Menezes MJ, Guo Y, Zhang J, et al. Mutation in mitochondrial ribosomal protein S7 (MRPS7) causes congenital sensorineural deafness, progressive hepatic and renal failure and lactic acidemia. *Hum Mol Genet.* 2015 Apr 15;24(8):2297-307. doi: 10.1093/hmg/ddu747. Epub 2015 Jan 2. PMID: 25556185.
63. Lahham EE, Hasassneh JJ, Adawi DO, et al. Variants in the SARS2 gene cause HUPRA syndrome with atypical features: two case reports and review of the literature. *Oxf Med Case Reports.* 2023 Nov 28;2023(11):omad119. doi: 10.1093/omcr/omad119. PMID: 38264205; PMCID: PMC10805608.

Отримано 04.11.2024 р.