

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-226-6-43-46>

Пищеварительная система и митохондриальные заболевания у детей

Гуменюк О. И.¹, Глушаков И. А.², Черненко Ю. В.¹, Бочкарев И. А.¹, Гафурова Г. В.¹, Сухушина Е. Е.¹¹ ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского», (ул. Большая Казачья, 112, г. Саратов, 410012, Россия)² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Министерства здравоохранения РФ (Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100, Россия)**Для цитирования:** Гуменюк О. И., Глушаков И. А., Черненко Ю. В., Бочкарев И. А., Гафурова Г. В., Сухушина Е. Е. Пищеварительная система и митохондриальные заболевания у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024; 226 (6): 43–46. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-226-6-43-46

✉ Для переписки:

Гуменюк Ольга**Игоревна**

saroshum@mail.ru

Гуменюк Ольга Игоревна, к. м. н., доцент кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии**Глушаков Игорь Алексеевич**, врач-педиатр, ординатор кафедры фтизиатрии**Черненко Юрий Валентинович**, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии и неонатологии**Бочкарев Илья Андреевич**, студент 6 курса педиатрического факультета**Гафурова Галия Вялитовна**, студентка 6 курса педиатрического факультета**Сухушина Елизавета Евгеньевна**, студентка 6 курса педиатрического факультета

Резюме

В статье рассматриваются особенности функционирования и поражений пищеварительной системы у детей при митохондриальных заболеваниях. Митохондрии играют важную роль в клеточном метаболизме, поскольку они отвечают за производство большинства клеточной энергии в виде аденозинтрифосфата. Мутации в митохондриальных генах отвечающих за функционирование митохондрий, могут привести к различным формам митохондриальных заболеваний. Эти заболевания могут проявляться следующими клиническими симптомами: мышечная слабость, нарушения движения, неврологические симптомы, нарушение моторики и всасывания из желудочно-кишечного тракта. Диагностика митохондриальных заболеваний может представлять сложность из-за генетической и клинической гетерогенности. Лечение в настоящее время остается актуальной проблемой, так как исследования в этой области активно ведутся и появляются новые методы, направленные на терапию и лечение этих редких заболеваний.

Ключевые слова: митохондрии, митохондриальные заболевания, пищеварительная система, митофагия, митохондриальная ДНК, ядерная ДНК, мутации

EDN: OEWULU

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-226-6-43-46>

Genetic aspects of taste formation

O. I. Gumeniuk¹, I. A. Glushakov², Yu. V. Chernenkov¹, I. A. Bochkarev¹, G. V. Gafurova¹, E. E. Sukhushina¹¹ Saratov State Medical University, Saratov, Russian Federation (112, Bol'shaya Kazach'ya str., Saratov, 410012, Russia)² St. Petersburg State Pediatric Medical University, (2, Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russia))**For citation:** Gumeniuk O. I., Glushakov I. A., Chernenkov Yu. V., Bochkarev I. A., Gafurova G. V., Sukhushina E. E. Genetic aspects of taste formation. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024; 226 (6): 43–46. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-226-6-43-46

✉ Corresponding

author:

Olga I. Gumeniuk

saroshum@mail.ru

Olga I. Gumeniuk, C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics and Neonatology;

ORCID: 0000-0001-5736-9624

Igor A. Glushakov, a pediatrician, resident of the Department of Phthysiology; ORCID: 0000-0002-3075-9910**Yuri V. Chernenkov**, D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics and Neonatology;

ORCID: 0000-0002-6896-7563

Ilya A. Bochkarev, 6th year student of the Faculty of Pediatrics; ORCID: 0009-0001-1546-2799**Galia V. Gafurova**, 6th year student of the Faculty of Pediatrics; ORCID: 0009-0001-7986-1916**Elizaveta E. Sukhushina**, 6th year student of the Faculty of Pediatrics; ORCID: 0009-0007-3246-4239

Summary

The article discusses the features of lesions of the digestive system in children with mitochondrial diseases. Mitochondria play an important role in cellular metabolism as they are responsible for producing the majority of cellular energy in the form of adenosine triphosphate. Mutations in mitochondrial genes responsible for the functioning of mitochondria can lead to various forms of mitochondrial diseases. These diseases may present with the following clinical symptoms: muscle weakness, movement disorders, neurological symptoms, impaired motility and absorption from the gastrointestinal tract. Diagnosis of mitochondrial diseases can be challenging due to genetic and clinical heterogeneity. Treatment currently remains a pressing problem, as research in this area is being actively conducted and new methods are emerging aimed at the therapy and treatment of these rare diseases.

Keywords: mitochondria, mitochondrial diseases, digestive system, mitophagy, mitochondrial DNA, nuclear DNA, mutations, gastrointestinal tract.

Введение

Митохондриальные заболевания (МЗ) — это группа нейрометаболических нарушений, характеризующихся полиорганным поражением с манифестацией в различном возрасте. МЗ могут проявляться в виде прогрессирующей митохондриальной энцефалопатии, лактаацидоза, инсультоподобных эпизодов, офтальмоплегии, гипертрофической кардиомиопатии, нарушения моторики пищеварительного тракта и углеводного обмена, глухоты. Данная группа заболеваний могут дебютировать в любом возрасте, от рождения до старости и манифестировать нарушениями функции любых органов и систем. Возраст манифестации влияет на тяжесть и прогноз: наиболее тяжелое течение с летальным исходом отмечается в периоде новорожденности и детском возрасте [1].

Частота МЗ составляет, по данным различных авторов, от 1:5000 до 1:8000 [2, 3]. В США функционирует United Mitochondrial Disease Foundation — Объединенный фонд митохондриальных заболеваний. Относительно недавно, мутации митохондриальной ДНК считались редкостью, но однако Chinnery P. F. и др. установили следующее: исследование у 3000 здоровых новорожденных на 10 наиболее известных мутаций показало, что у 1 из 200 детей встречаются данные поломки в генетическом аппарате [4, 5].

Условно можно выделить две группы МЗ: первичные, возникающие в результате мутации генов, ответственных за синтез митохондриальных белков (синдром Барта, синдром Кернса — Сейра, синдром Пирсона, синдром MELAS, синдром MERRF и др.) и вторичные МЗ, которые развиваются вследствие нарушений клеточного энергообмена. Выделяют МЗ с поражением пищеварительной системы: Синдром Пирсона — мультисистемное митохондриальное заболевание с нарушениями кроветворения, недостаточностью экзокринной функций поджелудочной железы и печени, характеризующееся также развитием гепатомегалии, жирового гепатоза. Для митохондриальной нейрогастроинтестинальной энцефалопатии (MNGIE), помимо проявлений периферической нейропатии, характерны абдоминалгии и хроническая диарея [3].

Отличительными клиническими симптомами болезни Альперса-Гуттенлохера является прогрессирующая полинейропатия с эпилепсией, печеночной недостаточностью с летальным исходом, как правило, в возрасте до 10 лет. Болезнь Альперса относится к МЗ, ассоциированному с патогенным вариантом в ядерном гене POLG1, приводящему к синдрому истощения митохондриальной ДНК. В настоящее время описано более 60 мутаций со сходными фенотипами [6]. Спектр клинических проявлений, которые наблюдаются у детей с дефектом гена POLG1, отличается широтой и разнообразием с поражением нервной системы и гепатобилиарной системы [7]. Ген TRMU является ядерным геном, который отвечает за кодирование фермента, известного как 5-метиламинометил-2-тиоуридилатеметилтрансфераза, специфичного для митохондрий. Патогенные мутации в этом гене могут привести к развитию митохондриальных заболеваний, сопровождающихся печеночной недостаточностью. Исследователи из США описали шесть пациентов детского возраста, страдающих МЗ с генетически подтвержденным дефицитом TRMU с миопатией, гипогликемией и обратимой печеночной недостаточностью детского возраста [8]. В одном исследовании приводится описание 86 пациентов с МЗ, 65% из которых испытывали симптомы, связанные с нарушением моторики пищеварительного тракта [1].

Митохондриальные гепатопатии выделяют в отдельную подгруппу в структуре МЗ. Митохондриальные гепатопатии характеризуются первичной дисфункцией митохондрий гепатоцитов, приводящей к повреждению клеток гепатоцитов, стеатозу или печеночной недостаточности [1, 9]. Митохондриальная гепатопатия проявляется гепатомегалией и биохимическими признаками цитолиза (повышение уровня трансаминаз) [10]. При МЗ наиболее часто отмечаются симптомы нарушения моторики желудочно-кишечного и билиарного тракта, проявляющиеся дисфагией, рвотой, запорами или диареей. При МЗ описано развитие у пациентов, особенно педиатрического профиля, развитие синдрома мальабсорбции, гастропареза, псевдообструкции кишечника, панкреатита и гепатоза. Редкие

гастроинтестинальные проявления МЗ включают сухость во рту, парадонтоз, трахеопищеводный свищ, стеноз двенадцатиперстно-тощечного перехода, атрезию или неперфорированный анус, кисты печени, липоматоз поджелудочной железы, кисты поджелудочной железы, врожденный стеноз или обструкцию желудочно-кишечного тракта, рецидивирующие перфорации кишечника, абдоминальные абсцессы, постпрандиальные боли в животе, дивертикулез или пневматоз толстой кишки [11].

Синдром мальабсорбции может быть в структуре митохондриальной нейрогастроинтестинальной энцефаломиопатии (MNGIE). При MNGIE признаки синдрома мальабсорбции отмечаются уже в детстве, в старшем возрасте пациенты уже нуждаются в парентеральной нутритивной поддержке [12].

В исследовании Salazar D. с соавторами установлено, что дисфагия и связанные с этим затруднения в кормлении детей раннего возраста с МЗ встречаются в почти 40%, у трети детей диагностируются интестинальные симптомы, реже встречаются признаки поражения поджелудочной железы (8%) и пищевода (4%) [13].

Лечение митохондриальных заболеваний сводится к использованию диетотерапии, симптоматической терапии, метаболической терапии

(использование тиамин, токоферола, коэнзима-Q, L-карнитина, альфа-липоевой кислоты). При МЗ использование ряда препаратов может ухудшить течение болезни, а в ряде случаев привести к летальному исходу, к таким препаратам относятся: аспирин, глюкокортикостероиды, аминогликозиды, статины, препараты вальпроевой кислоты, метформин, профапол, некоторые антиретровирусные препараты. Среди перспективных методов лечения МЗ выделяют трансплантацию печени, митохондриальное донорство («3-parent baby technique») или «ребенок от трёх родителей» — донорство яйцеклетки, генную терапию, аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, использование нанотехнологий (наночастиц, нанокапсул и нанотрубок) [10, 11, 14–17]. Оперативные вмешательства по типу трансплантации печени при митохондриальной гепатопатии многими исследователями считаются diskutabelным аспектом лечения МЗ. В первую очередь, из-за наличия сочетанной патологии со стороны других органов и систем, а также из-за развития частых и жизнеугрожающих осложнений в послетрансплантационном периоде: определено, что практически 50% детей имеют осложнения в виде летального исхода от полиорганной недостаточности, а также септических осложнений [18].

Заключение

Митохондриальные заболевания следует подозревать у любого ребенка с полиорганным поражением, особенно с нарушениями функции печени и нервно-мышечными симптомами (судорогами, миопатией). Подходы по поводу дифференциальной диагностики МЗ остаются сложными в силу недостаточно специфичных проявлений и довольно большого сходства клинических состояний, которые могут быть обусловлены разными дефектами

в генетическом аппарате. Отсутствие эффективного лечения МЗ делает наиболее актуальными вопросы медико-генетического консультирования и пренатальной диагностики, которые невозможно решить без точного выявления дефекта в генетическом аппарате. Генетическая основа заболеваний все больше признается, поэтому своевременное исследование имеет решающее значение для принятия оптимальных решений.

Литература | References

1. Mitochondrial and Microbiota Relationship. US Clinical Trials Registry. ICH GCP NCT03213067 2019. Available at: <https://ichgcp.net/ru/clinical-trials-registry/nct03213067> Accessed: 05.05.2024.
2. Studenikin V.M., Globa O.V. Mitochondrial pathology in children. *Attending doctor*. 2016; 1:32–35 (In Russ.)
Студеникин В. М., Глоба О. В. Митохондриальная патология у детей. *Лечащий врач*. 2016; 1: 32–35.
3. Putilina M. V. Mitochondrial dysfunction. *Journal of Neurology and Psychiatry*. S. S. Korsakov. 2022; 122(9): 48–53. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro202212209148.
Путилина М. В. Митохондриальная дисфункция. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2022; 122(9):48–53. doi: 10.17116/jnevro202212209148.
4. Chinnery P.F., Turnbull D.M. Epidemiology and treatment of mitochondrial disorders. *American journal of medical genetics*. 2001;106(1), 94–101. doi: 10.1002/ajmg.1426.
5. Gillis L.A., Sokol R.J. Gastrointestinal manifestations of mitochondrial disease. *Gastroenterology clinics of North America*. 2003;32(3):789–v. doi: 10.1016/s0889-8553(03)00052-9.
6. Couser N., Gucsavas-Calikoglu M. Chapter 8 — Mitochondrial disorders. *Biomarkers in Inborn Errors of Metabolism*. Elsevier. 2017:167–190 doi: 10.1016/B978-0-12-802896-4.00008-0.
7. Yablonskaya M. I., Nikolaeva E. A., Shatalov P. A. et al. Polymorphism of clinical manifestations of progressive mitochondrial encephalomyopathy associated with a mutation of the POLG1 gene. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2016;3:51–57. (In Russ.) doi: 10.21508/1027-4065-2017-7-4.
Яблонская М. И., Николаева Е. А., Шаталов П. А. и др. Полиморфизм клинических проявлений прогрессирующей митохондриальной энцефаломиопатии, ассоциированной с мутацией гена POLG1. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016;3:51–57. doi: 10.21508/1027-4065-2017-7-4.
8. Murali C. N., Soler-Alfonso C., Loomes K. M. et al. TRMU deficiency: A broad clinical spectrum responsive to cysteine supplementation. *Mol Genet Metab*. 2021 Feb;132(2):146–153. doi: 10.1016/j.ymgme.2021.01.005.
9. Ayers M., Horslen S. P., Gómez A. M. et al. Mitochondrial Hepatopathy. *Clin Liver Dis*. 2022 Aug;26(3):421–438. doi: 10.1016/j.cld.2022.03.006.

10. Rahman S. Gastrointestinal and hepatic manifestations of mitochondrial disorders. *J Inherit Metab Dis*. 2013 Jul;36(4):659–73. doi: 10.1007/s10545-013-9614-2.
11. Finsterer J., Frank M. Gastrointestinal manifestations of mitochondrial disorders: a systematic review. *Therap Adv Gastroenterol*. 2017 Jan;10(1):142–154. doi: 10.1177/1756283X16666806.
12. Barisic A., Ljubas Kelecic D., Vranesic Bender D. et al. Case report: A patient with mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy and chronic intestinal failure. *Front Nutr*. 2022 Nov 7;9:983873. doi: 10.3389/fnut.2022.983873.
13. Salazar D., Kloke K. M., Guerrero R. B. et al. Clinical and biochemical footprints of inherited metabolic disorders. XI. Gastrointestinal symptoms. *Molecular genetics and metabolism*. 2023;138(3):107528. doi: 10.1016/j.ymgme.2023.107528.
14. Ma H., Folmes C. D., Wu J. et al. Metabolic rescue in pluripotent cells from patients with mtDNA disease. *Nature*. 2015 Aug 13;524(7564):234–8. doi: 10.1038/nature14546.
15. Mitochondrial Donation Law Reform (Maeve's Law). 2022;26.
16. Aldossary A. M., Tawfik E. A., Alomary M. N. et al. Recent advances in mitochondrial diseases: From molecular insights to therapeutic perspectives. *Saudi Pharm J*. 2022 Aug;30(8):1065–1078. doi: 10.1016/j.jsps.2022.05.011.
17. Omidian H., Mfoafo K. Exploring the Potential of Nanotechnology in Pediatric Healthcare: Advances, Challenges, and Future Directions. *Pharmaceutics*. 2023 May 24; 15(6):1583. doi: 10.3390/pharmaceutics15061583.
18. Ipatova M. G., Itkis Yu. S., Bychkov I. O. et al. Mitochondrial DNA depletion syndrome in a newborn child. *Pediatrics*. 2018; 97(1): 71–77. (In Russ.)
Ипатова М. Г., Иткис Ю. С., Бычков И. О. и др. Синдром истощения митохондриальной ДНК у новорожденного ребенка. Педиатрия. 2018; 97 (1): 71–77.