

УДК 616.899-008.485-053.2

**Л.Г. Кирилова, О.О. Мірошников, Л.І. Ткачук,
О.О. Юзва, Л.Ю. Сілаєва, Л.П. Михайлець, Л.К. Ленчевська**

Порушення мітохондріального обміну у дітей з розладами аутистичного спектра: огляд літератури та власні дані

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.8(88):111-119; doi 10.15574/SP.2017.88.111

У сучасному суспільстві відмічено стрімке зростання захворюваності на розлади аутистичного спектра (РАС). Остаточна етіологія та патогенез цих захворювань на сьогодні не з'ясовані. У даному дослідженні розглядаються порушення функціонування мітохондрій як один з можливих патогенетичних факторів формування РАС.

Мета: визначити особливості біохімічних показників мітохондріальної дисфункції та її поширеність серед дітей з РАС.

Матеріали і методи. Було обстежено 25 дітей з РАС та 15 здорових дітей групи контролю віком 1,5–5,5 р. (середній вік 3,5 р.). Хлопчиків було 18 (72%), дівчаток — 7 (18%). У дітей проводили визначення концентрації лактату і пірувату у сироватці крові.

Результати. Виявлено підвищення концентрації лактату натще у 18 (72,0%) дітей з РАС. У дітей даної групи переважно відмічався помірний лактат-ацидоз, при якому концентрація лактату перевищувала референтні значення на 25–50%. Підвищення концентрації лактату у межах 25% відмічалось у 2 (8%) дітей, а вище ніж на 50% — у 7 (16,0%) дітей. Також було виявлено зниження співвідношення лактат/піруват у 19 (76,0%) дітей з РАС.

Висновки. У дітей з РАС виявлено високий рівень поширеності та виразності мітохондріальної дисфункції, яку можна вважати одним з патогенетичних факторів регресивних форм РАС. Раннє виявлення мітохондріальної дисфункції є критично важливим та вимагає негайного лікування. Запропоновано скринінгове визначення рівня лактату, пірувату та їх співвідношення натще в усіх дітей з РАС.

Ключові слова: мітохондріальна дисфункція, розлади аутистичного спектра, лактат, піруват, дихальний ланцюг.

Mitochondrial dysfunction in children with autistic spectrum disorders: review of literature and own data

L.H. Kyrylova, O.O. Miroshnykov, L.I. Tkachuk, O.O. Yuzva, L.Yu. Silaeva, L.P. Mihalets, L.K. Lenchevskaia

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Summary. The prevalence of autism spectrum disorders (ASD) has increased markedly in recent decades. The exact etiological and pathogenetic factors are not found today. In this study, the authors would like to draw attention to the malfunctioning of the mitochondria as one of the possible pathogenetic factors in the pathogenesis of ASD.

Objective. To determine the prevalence of mitochondrial dysfunction among children with ASD.

Material and methods. In the study 25 children with ASD and 15 healthy children of the control group aged 1.5–5.5 y.o. (mean age 3.5 y.o.) were examined. There were 18 boys that made up 72% and 7 girls (18%). The serum concentration of lactate and pyruvate was measured in the children.

Results. An increase of fasting lactate concentration was found in 18 (72.0%) children with RAS. In children of this group, moderate lactic acidosis with the exceeded reference values of serum lactate by 25–50% was mainly observed. The serum lactate increasing within 25% was noted in 2 (8%) children, and higher than 50% level was observed in 7 (16.0%) patients. We also found a decrease of the lactate/pyruvate ratio in 19 (76.0%) children with ASD.

Conclusions. Children with ASD have severe mitochondrial dysfunction, which can be considered as one of the pathogenetic factors of the regressive forms of ASD. Early detection of mitochondrial dysfunction is critical and requires immediate treatment. We offer a screening determination of the serum lactate, pyruvate and their fasting ratio in all children with ASD.

Key words: mitochondrial dysfunction, autistic spectrum disorders, lactate, pyruvate, respiratory chain.

Нарушение митохондриального обмена у детей с расстройствами аутистического спектра: обзор литературы и собственные данные

Л.Г. Кириллова, А.А. Миршников, Л.И. Ткачук, А.А. Юзва, Л.Ю. Силаева, Л.П. Михайлец, Л.К. Ленчевская

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

В современном обществе отмечается стремительный рост заболеваемости расстройствами аутистического спектра (РАС). Окончательно этиологические и патогенетические факторы этих заболеваний не установлены.

В настоящем исследовании рассматриваются нарушения функционирования митохондрий как один из возможных патогенетических факторов формирования РАС.

Цель: определить особенности биохимических показателей митохондриальной дисфункции и ее распространенность среди детей с РАС.

Материалы и методы. Обследовано 25 детей с РАС и 15 здоровых детей группы контроля в возрасте 1,5–5,5 г. (средний возраст — 3,5 г.). Мальчиков было 18 (72%), девочек — 7 (18%). У детей проводили определение концентрации лактата и пирувата.

Результаты. Виявлено підвищення концентрації лактата натощак у 18 дітей (72,0%) з РАС. У дітей даної групи в основному відмічався помірно виражений лактат-ацидоз, при якому концентрація лактата перевищувала референтні значення на 25–50%. Підвищення концентрації лактата в межах 25% відмічалось у 2 (8%) дітей, а вище на 50% — у 7 (16,0%) дітей. Також виявлено зниження співвідношення лактат/піруват у 19 (76,0%) дітей з РАС.

Висновки. У дітей з РАС виявлені високі показники поширеності та виразності митохондріальної дисфункції, яку можна вважати одним з патогенетичних факторів регресивних форм РАС. Раннє виявлення митохондріальної дисфункції є критично важливим і потребує негайного лікування. Предложено скринінгове визначення рівня лактату, пірувату та їх співвідношення натощак у всіх дітей з РАС.

Ключевые слова: митохондриальная дисфункция, расстройства аутистического спектра, лактат, пируват, дыхательная цепь.

Вступ

Мітохондріальні розлади (МР) є однією з найбільш складних та цікавих для вивчення проблем сучасної нейропедіатрії. Діагностика мітохондріальної патології зазвичай є нелегким завданням навіть для досвідченого клініциста. Перебігаючи під «масками» відомих неврологічних захворювань, мітохондріальні порушення у більшості випадків не мають специфічної клініки, однак чинять значний вплив на стан дитини. Неспецифічність клінічних проявів з ураженням одночасно декількох органів та систем призводить до тривалих поневірянь пацієнтів по фахівцях різних спеціальностей. У наших публікаціях ми неодноразово звертали увагу на необхідності поширення знань про ці хвороби не тільки серед медичних працівників, але й серед батьків, педагогів, працівників соціальної сфери, з метою раннього виявлення та своєчасного надання допомоги таким дітям.

Останніми роками зроблено помітні успіхи у вивченні рідкісних захворювань, серед яких МР світова наука приділяє особливу увагу. Дослідження структури і функцій мітохондрій у нормі та патології на сьогодні є однією з найбільш цікавих, перспективних та динамічних галузей медицини. За кордоном видаються спеціалізовані академічні журнали *Mitochondrial DNA*, *Mitochondrion*, *Mitochondrial News* та інші, що об'єднують фахівців з молекулярної біології, цитології, генетики, а також клініцистів різних галузей. Для вітчизняних спеціалістів не є новиною, що порушення мітохондріального метаболізму є причиною цілого ряду рідкісних захворювань дитячого віку, однак останні дослідження констатують їх важливу роль у виникненні захворювань серця, цукрового діабету, хвороби Паркінсона, деменції тощо. Роль мітохондріальних порушень встановлена при деяких психічних та неврологічних розладах, таких як шизофренія, біполярний афективний розлад, хвороби Альцгеймера та Паркінсона, синдром Ретта [22,24,29,36].

Захворювання, що належать до групи мітохондріальних, сьогодні вважаються одними з найбільш розповсюджених видів порушень метаболізму у дітей. Загальна поширеність маніфестних форм мітохондріальних захворювань (МЗ) у популяції оцінюється приблизно як 1: 5000 — 1:10000, за даними закордонних дослідників [28]. Водночас носійство мутацій мітохондріальної ДНК є значно поширенішим явищем та становить близько 1:200 [31].

На сьогоднішній відомий взаємозв'язок багатьох мітохондріальних (МЗ) із розладами аутистичного спектра (РАС). У науковій літературі продовжується обговорення ролі подібних порушень у патогенезі РАС. Зокрема у дітей з РАС можуть спостерігатися як класичні МЗ (наприклад, фенілкетонурія, мітохондріальні захворювання, дефіцит біотинідази), так і метаболічні порушення, що не мають конкретної нозологічної назви (наприклад, мітохондріальні дисфункції) [14]. Метаболічні захворювання можуть проявлятися у перші місяці життя (наприклад, фенілкетонурія), або мати більш пізній дебют на першому або другому році життя (наприклад, дефіцит біотинідази або цероїдний ліпофусциноз) та призводити до розвитку епілептичних енцефалопатій, які ведуть до регресу раніше набутих навичок та формування РАС [11]. У цьому аспекті роль МЗ є особливо важливою, оскільки більшість з них мають у своєму симптомокомплексі фармакорезистентні епілептичні напади, що можуть призводити до розвитку нейрометаболічної епілептичної енцефалопатії та розвитку когнітивних, соціальних і поведінкових порушень.

Мітохондрії є єдиною органелою людської клітини, що має свою власну двохспіральну молекулу ДНК, замкнену у кільце. Стандартна послідовність генів у мітохондріальній ДНК (мтДНК) людини називається Кембриджською еталонною послідовністю, з якою порівнюються всі інші зразки мтДНК. Для більшості МЗ встановлено локалізацію мутантних генів у кільці мтДНК [12].

На відміну від мутацій ядерної ДНК, коли змінена ДНК наявна в однаковій кількості в кожній тканині організму, концентрація мутантної мтДНК може істотно різнитися у різних клітинах та тканинах організму. Це явище пов'язане з особливостями успадкування мтДНК. У кожній мітохондрії людини зазвичай міститься від 5 до 10 копій кільцевої молекули ДНК, причому всі вони успадковуються лише від матері. Коли мітохондрія ділиться, копії ДНК випадковим чином розподіляються між її нащадками, а потім відбувається подвоєння ДНК. Описане явище інтрацелюлярної гетероплазмії, коли в одній клітині співіснує інтактна та мутантна мтДНК [35]. Наявність у певній кількості клітин організму мутантної мтДНК не обов'язково призводить до захворювання, тобто у різних осіб з наявністю однієї і тієї самої мутації захворювання може перебігати з різною важкістю або навіть

бути відсутнім. Мітохондріальне захворювання починає проявлятися в той момент, коли помітне число мітохондрій у багатьох клітинах даної тканини набувають мутантні копії ДНК. Така особливість МЗ робить їх пренатальну діагностику та генетичне консультування досить складними.

Розмірковуючи про діагностику мітохондріальних цитопатій у дітей на сторінках журналу *Mitochondrial News*, американський спеціаліст Robert K. Navaiaux сформулював наступне емпіричне правило: «Мітохондріальне захворювання варто запідозрити у тих випадках, коли «поширене (нерідкісне) захворювання» (ДЦП, епілепсія, аутизм) у конкретної дитини має незвичний або атиповий перебіг, причому у патологічний процес має бути залучено три або більше систем органів» [27].

На сучасному етапі розвитку знань є сенс говорити про існування захворювань мітохондріального спектра (the spectrum of mitochondrial disease), до яких належать хвороби, що виникають унаслідок успадкованих або спонтанних мутацій мтДНК, а також мутацій ядерної ДНК, що призводять до порушення структури протеїнів або РНК, які містяться у мітохондріях.

До захворювань мітохондріального спектра належать наступні:

- захворювання, що викликаються мутаціями мітохондріальних генів (MELAS, MERRF, NARP, синдром Кернса—Сейра, невропатія Лебера);
- захворювання, при яких порушення функцій мітохондрій викликане мутаціями ядерних генів (синдроми Лея та Альперса, атаксія Фрідрайха, хвороба Люфта, глутарова ацидурия 2-го типу, дефекти циклу Кребса);
- захворювання, при яких спостерігаються вторинні порушення мітохондріальних функцій (діабет 2-го типу, хвороба Паркінсона, Гентінгтона та Альцгеймера, деякі аутоімунні захворювання, синдром Вольфа—Паркінсона—Уайта та ін.) [20,27,38].

Дихальний ланцюг мітохондрій знаходиться під подвійним генетичним контролем: ядерного геному і геному мтДНК. Таким чином, МЗ можуть спричинятися мутаціями як ядерного, так і мітохондріального геному. Генетичні особливості мітохондрій визначають наступні характерні особливості МЗ:

1) мітохондріальна ДНК передається виключно з цитоплазмою яйцеклітин, тому мутантні гени мітохондрій успадковуються лише по материнській лінії;

2) мітохондріальні гени, що несуть патологічну мутацію, зазвичай наявні лише в певній частині геному мітохондрій. Така гетерогенність мітохондріального геному має назву інтрацелюлярної гетероплазмії (наявність у клітині суміші інтактною та мутантною мтДНК). Таким чином, жінка, яка має гетероплазмію за точковою мутацією мтДНК, може передавати різну кількість мутантних мітохондрій нащадкам, що призводить до значної варіабельності клінічної картини серед дітей в одній родині;

3) мтДНК являє собою безперервну послідовність генів, що не містить нітронів, захисних гістонів та системи репарації. Швидкість її мутації у 10–20 разів вища, ніж у ядерної ДНК, що пояснює високу частоту спорадичних форм захворювань;

4) клінічні прояви захворювання залежать від процентного вмісту мутантної мтДНК у тій чи іншій тканині, кількість її повинна перевищити критичний пороговий рівень для того, щоб почали проявлятися порушення функціонування дихального ланцюга мітохондрій. Критичний пороговий рівень може становити від 50% до 95% мутантної мтДНК для різних тканин [7,25,26,32].

Найчастіше при МЗ уражаються енергозалежні тканини організму. До таких тканин належать головний мозок, скелетні м'язи, міокард, нирки [27]. Nissenkorn запропонував наступні критерії ураження енергозалежних органів при МЗ [25]:

— з боку ЦНС: гостра або транзиторна енцефалопатія, розумова відсталість або прогресуюча деменція, атаксія, екстрапірамідні порушення, епілептичні напади, паразетез, інсультподібні епізоди;

— з боку периферійної нервової системи: генералізована міопатія, зовнішня офтальмоплегія, нейропатія;

— з боку органів чуття: атрофія зорових нервів, тапеторетинальна дегенерація, катаракта або сенсоневральна приглухуватість;

— з боку серця: кардіоміопатія, порушення провідності;

— з боку ШКТ: порушення функцій печінки, недостатність підшлункової залози, псевдонепрохідність кишечника, хронічна діарея та атрофія ворсинок кишечника;

— з боку сечовидільної системи: каналцева дисфункція, нейрогенний сечовий міхур;

— з боку кісткового мозку: сидеробластна анемія, нейтропенія або панцитопенія;

— з боку ендокринної системи: гіпоглікемія, цукровий та нецукровий діабет, дефіцит соматотропного гормону, гіпопаратиреоз, затримка статевого дозрівання.

Роль мітохондріальних порушень у патогенезі РАС

Серед дітей з РАС поширеність МЗ становить близько 5%, що є значно вищим показником, ніж у загальній популяції (близько 0,01%) [34].

У 1998 р. американський дослідник Jay Lombard вперше висунув гіпотезу щодо ролі мітохондріальних порушень у розвитку РАС, зазначивши, що «аутизм може бути розладом порушеного функціонування мітохондрій» [13]. З того часу кількість досліджень, що підтверджують роль мітохондріальних порушень у патогенезі РАС, невпинно зростає. У подальшому було запропоновано термін «мітохондріальний аутизм» для дітей з РАС, що мають супутні МР [17].

Установлено, що діти з МЗ можуть мати нормальний інтелект, затримку розвитку або розумову відсталість. Стресові фактори, такі як зневоднення, лихоманка або інфекційні захворювання, можуть призводити до регресу у дітей з МЗ [34]. Фенотипово діти з РАС та мітохондріальними порушеннями характеризуються більш важким перебігом розладу, часто наявністю в анамнезі регресу розвитку, частим розвитком епілептичних нападів, ознаками уражень енергозалежних тканин організму.

Провівши мета-аналіз історій хвороб 112 дітей з РАС та МР, американський дослідник Rossignol [34] виявив поширеність у даного контингенту дітей високої частоти регресу розвитку (52%), епілептичних нападів (41%), затримки моторного розвитку (51%), порушень ШКТ (74%). Серед обстежених дітей переважали хлопчики (61%). Підвищений рівень лактату відмічався у 78% дітей, а пірувату — у 45%. У 79% дітей не було виявлено генетичних мутацій, тобто відмічалася вторинна мітохондріальна дисфункція (МД).

Наявність мітохондріальних порушень у дітей з РАС підтверджена також дослідженнями із застосуванням МР-спектроскопії головного мозку [3,5], посмертними визначенням концентрації компонентів дихального ланцюга у зразках тканини мозку, а також виявленням у дітей з РАС мутацій у генах, що кодують ферменти дихального ланцюга [4,6,15,30].

Мета дослідження: визначити поширеність МД серед дітей з РАС шляхом визначення кон-

центрації її біомаркерів (лактат, піруват, співвідношення лактат/піруват) у плазмі крові.

Матеріал і методи дослідження

Для досягнення мети дослідження нами було обстежено 25 дітей з РАС віком 1,5–5,5 року (середній вік 3,5 року), які проходили обстеження та лікування у відділенні психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України». Визначення концентрації лактату і пірувату проводилося на базі медико-генетичного відділення інституту. Серед обстежених дітей було 18 (72%) хлопчиків та 7 (18%) дівчаток. Усі обстежені діти мали встановлений діагноз РАС згідно критеріїв DSV-V. Проводилося визначення концентрації лактату та пірувату у плазмі крові, а також співвідношення лактат/піруват натще, через 1 та 3 години після перорального прийому розчину глюкози, що створює додаткове навантаження на дихальний ланцюг мітохондрій та дозволяє виявити його неспроможність. Також нами було обстежено 15 дітей групи порівняння без проявів РАС. Віковий та статевий склад групи спостереження суттєво не відрізнявся від основної групи.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) установи. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Результати дослідження

Серед дітей основної групи нами було виявлено підвищення концентрації лактату натще у 18 (72,0%) дітей. У дітей даної групи переважно відмічався помірно виражений лактат-ацидоз, при якому концентрація лактату перевищувала референтні значення (1,0–17 ммоль/л) на 25–50% (концентрація лактату в межах 2,13–2,55 ммоль/л). Такий рівень лактату відмічався у 9 (36,0%) дітей. Підвищення концентрації лактату у межах 25% (1,7–2,13 ммоль/л) відмічалось у 2 (8%) дітей, а вище, ніж на 50% (>2,55 ммоль/л) — у 7 (16,0%) дітей. У групі порівняння ми не виявили перевищення нормального показника концентрації лактату у жодної дитини. Середня концентрація лактату натще у дітей основної групи становила $2,26 \pm 0,97$ ммоль/л, в той час як у дітей з групи порівняння цей показник становив $1,25 \pm 0,13$ ммоль/л (відмінність між

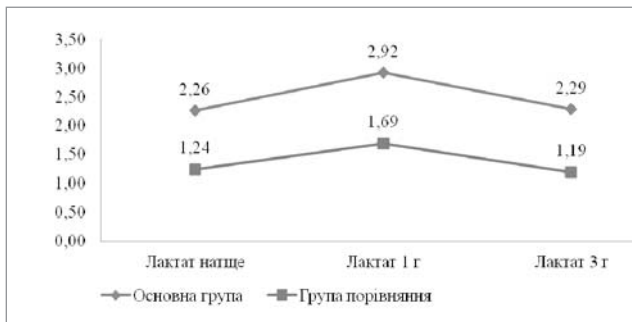


Рис. 1. Середні показники концентрації лактату у плазмі крові дітей з розладами аутистичного спектра та групи порівняння (ммоль/л)

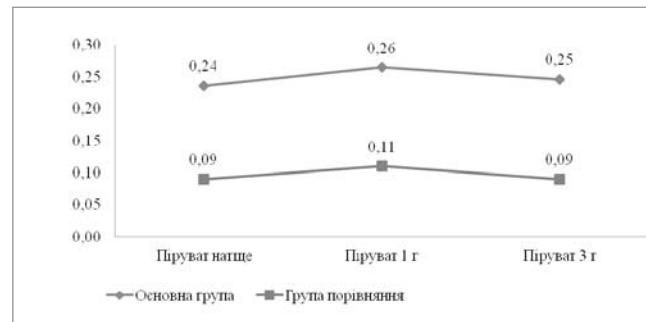


Рис. 2. Середні показники концентрації пірувату у плазмі крові дітей з розладами аутистичного спектра та групи порівняння (ммоль/л)

групами статистично достовірна, $p < 0,05$). Через 1 та 3 години після перорального прийому глюкози нормальний рівень лактату зберігався лише у 3 (12,0%) дітей з основної групи та в усіх дітей групи порівняння. Середня концентрація лактату у дітей з РАС через 1 та 3 години після перорального прийому розчину глюкози становила відповідно $2,92 \pm 0,85$ та $2,29 \pm 0,71$ ммоль/л, а у дітей групи порівняння — $1,69 \pm 0,21$ ммоль/л та $1,19 \pm 0,11$ ммоль/л (відмінність між групами статистично достовірна, $p < 0,05$). Також було визначено, що середній приріст концентрації лактату через годину після прийому глюкози становив $0,6 \pm 0,76$ ммоль/л у дітей основної групи та $0,23 \pm 0,11$ ммоль/л у дітей групи порівняння. Через три години після прийому глюкози концентрація лактату переважно відновлювалась до рівня натще (у 18 дітей). Середній приріст концентрації лактату через три години у дітей основної групи становив $0,03 \pm 0,67$ ммоль/л. Співвідношення показників середньої концентрації лактату у дітей основної групи та групи порівняння показано на рис.1.

Підвищення концентрації пірувату у плазмі крові натще було виявлено у 20 (80,0%) дітей з РАС. При цьому у 13 (52,0%) дітей відмічалось перевищення нормальних показників концентрації пірувату (0,09–0,11 ммоль/л) у понад двічі. Таким чином, визначення концентрації пірувату є більш чутливим методом діагностики МД та може підвищуватися навіть при нормальних показниках лактату. В усіх дітей групи порівняння рівень пірувату, як натще, так і після проведення глюкозотолерантного тесту, залишався в межах норми. Середня концентрація пірувату натще у дітей основної групи становила $0,24 \pm 0,09$ ммоль/л, в той час як у дітей з групи порівняння цей показник становив $0,12 \pm 0,06$ ммоль/л (відмінність між групами статистично достовірна,

$p < 0,05$). Через 1 та 3 год. після перорального прийому глюкози нормальний рівень лактату зберігався лише у 2 (8,0%) дітей основної групи та в усіх дітей групи порівняння. Середня концентрація пірувату у дітей з РАС через 1 та 3 год. після перорального прийому розчину глюкози становила відповідно $0,26 \pm 0,06$ та $0,25 \pm 0,07$ ммоль/л, а у дітей групи порівняння — $0,11 \pm 0,04$ та $0,09 \pm 0,03$ ммоль/л (відмінність між групами статистично достовірна, $p < 0,05$). Середній приріст концентрації пірувату через годину після прийому глюкози був $0,03 \pm 0,07$, що становить 12,5%. Для порівняння: концентрація лактату через годину збільшилась. Співвідношення показників середньої концентрації пірувату у дітей основної групи та групи порівняння показано на рис.2.

Було також виявлено зниження співвідношення лактат/піруват у 19 (76,0%) дітей з РАС (нормальний показник 15–20), при цьому після перорального прийому глюкози у 8 (32,0%) дітей даний показник знизився за рахунок виразного збільшення піруватацидемії, водночас у 11 (44,0%) показник підвищився за рахунок виразнішого підйому лактату (рис. 3).

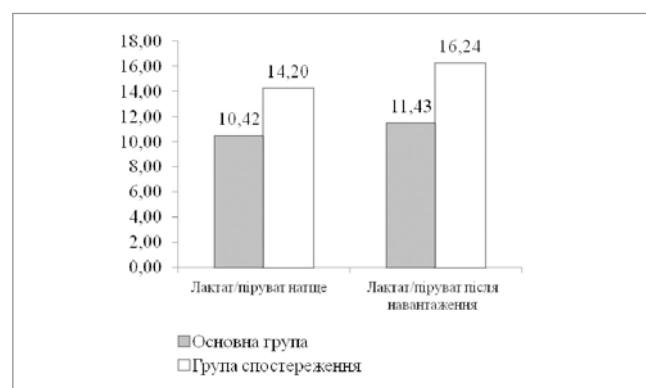


Рис. 3. Показники співвідношення лактат/піруват натще та після перорального навантаження глюкозою у дітей з розладами аутистичного спектра та групи порівняння

Обговорення

Діагностика МР, до яких належать МЗ та МД, зазвичай є складною та ґрунтується на клінічних, гістологічних, біохімічних та молекулярних методах діагностики, а також даних нейровізуалізації. Окрім наведених вище клінічних проявів МР високу діагностичну цінність має гістологічне дослідження біоптатів скелетних м'язів (виявлення рваних червоних або синіх волокон у скелетних м'язах, зниження активності цитохром-оксидази або сукцинатдегідрогенази у м'язах, а також виявлення під час електронної мікроскопії аномальних мітохондрій або субсарколемальних мітохондріальних нагромаджень). Важливе значення має молекулярно-генетичне дослідження, яке дозволяє ідентифікувати мутації ядерної або мітохондріальної ДНК [16,34].

Частота відхилень у показниках біомаркерів МР є значно вищою, ніж частота виявлення самих МР. Показники таких біомаркерів, як лактат, піруват, карнітин та убіхінон, суттєво відрізняються у дітей з РАС та у здорових дітей. Деякі маркери корелюють з важкістю РАС. На жаль, не існує єдиного надійного маркера для діагностики МР. Біохімічні маркери МР поділяються на прямі (лактат, піруват, співвідношення лактат/піруват, убіхінон, аланін, ацилкарнітин, співвідношення аланін/лізин) та непрямі (креатинкіназа, карнітин, АЛТ, АСТ, аміак). [10,16,17,34]. Відхилення цих показників може відбуватися з різних причин. Наприклад, МД погіршує аеробне дихання, що призводить до зниження функції циклу Кребса та, у свою чергу, до підвищення концентрації пірувату. Піруват метаболізується в лактат і аланін, що призводить до підвищення концентрації цих метаболітів [23]. Зазвичай у дітей з РАС та МР відмічається помірне підвищення концентрації лактату та нормальний показник співвідношення лактат/піруват. Більш виразне збільшення лактат-ацидозу спостерігається після прийому їжі. Піруват, на жаль, не є стабільною сполукою та швидко руйнується у зразках крові при її тривалому зберіганні, тому деякі автори рекомендують використовувати концентрацію аланіну, яка перебуває у рівновазі з концентрацією пірувату, а тому може використовуватися як більш надійний маркер піруватацидемії [33].

Пригнічення аеробного дихання також погіршує бета-окислення жирних кислот, що призводить до підвищення концентрації ацилкарнітину. Додатковим джерелом підвищення концентрації лактату є компенсаторна актива-

ція анаеробного дихання, яка виникає при порушенні аеробного дихання. Лактат є одним з кінцевих продуктів анаеробного дихання. Тому визначення концентрації лактату у плазмі крові є важливим первинним діагностичним тестом для виявлення МД. Однак у дітей з МД концентрація лактату може у деяких випадках підвищуватися лише під час декомпенсації (наприклад, інфекційного захворювання) або взагалі бути нормальною. Отже, нормальний рівень лактату у плазмі крові та лікворі не дозволяє повністю виключити МЗ [16,25,38].

Відомо, що утворення лактату в організмі тісно пов'язане з утворенням пірувату. Їх співвідношення характеризує стан гліколітичного та окисного перетворення вуглеводів. У нормі величина співвідношення лактат/піруват становить 15–20, а її зміни свідчать про порушення нормального метаболізму. Зниження показника лактат/піруват свідчить про підвищення піруватацидемії, у той час як підвищення рівня лактату вказує на переважне збільшення концентрації лактату. Зміни співвідношення лактат/піруват залежать від типу лактат-ацидозу. При лактат-ацидозі типу А відбувається переважно підвищення концентрації лактату у крові внаслідок порушень перфузії та оксигенації тканин. Це може бути зумовлено важкими станами, таким як інфаркт міокарда, сепсис, кровотеча, рідше — гіпоксією, обумовленою хронічними захворюваннями легень, хронічною анемією, отруєнням чадним газом або ціанідами [8]. У пацієнтів з лактат-ацидозом типу А відмічається збільшення співвідношення лактат/піруват вище нормальних показників. У пацієнтів з лактат-ацидозом типу Б підвищення концентрації лактату не супроводжується ознаками зниження перфузії тканин. Натомість може відмічатися помірне підвищення або навіть нормальний показник концентрації лактату у крові. Натомість концентрація пірувату, зазвичай, підвищена, що знижує показник співвідношення лактат/піруват. Для розвитку лактат-ацидозу необхідне додаткове навантаження у вигляді дегідратації, голодування, інфекційного захворювання, лихоманки, фізичного перенавантаження. При декомпенсації стану (наприклад, при інфекційному захворюванні, лихоманці), лактат-ацидоз може збільшуватись, підвищуючи співвідношення лактат/піруват [8,34]. До станів, що супроводжуються лактат-ацидозом типу Б, належать МР, а також інші захворювання, такі як цукровий діабет, ураження печінки, лейкоз, недостатність тіаміну тощо.

Непрямі маркери МД також можуть мати значну діагностичну цінність. Так, наприклад,

зниження концентрації загального чи вільного карнітину може відбуватися в результаті надмірного накопичення неметаболізованих жирних кислот [18]. Оскільки цикл метаболізму сечовини частково розташований у мітохондрії, МД може призвести до вторинної дисфункції циклу сечовини та підвищення концентрації аміаку. Також ураження скелетних м'язів та печінки може призводити до підвищення концентрації креатинкінази, АЛТ та АСТ [18,34].

Мітохондріальна дисфункція поділяється на первинну і вторинну [8,18]. Первинна МД викликається дефектами у генах, безпосередньо залучених у функціонування мітохондріальної системи продукції АТФ, в той час як вторинна МД розвивається внаслідок інших метаболічних, біохімічних або генетичних порушень, що впливають на синтез АТФ у мітохондріях. Наприклад, порушення антиоксидантних систем може спричиняти підвищений оксидантний стрес, який пошкоджує нормальне функціонування мітохондрій. Серед інших причин вторинної МД відомі деякі лікарські засоби, зокрема вальпроати, порушення обміну жирних кислот з короткими ланцюгами, наприклад, пропіонової, підвищення концентрації тумор-некротизуючого фактору, церебральний дефіцит фолатів, мальнутриція, дефіцит піридоксину, заліза або гемю, підвищення концентрації діоксиду азоту, важкі метали, пестициди. У дітей з РАС у 79% виявляється саме вторинна МД [18,19,34].

У випадку призначення антиконвульсантів слід уникати солей вальпроєвої кислоти та барбітуратів [9]. Зокрема, препарати вальпроєвої кислоти інгібують процеси окислення жирних кислот і окисного фосфорилування, цикл сечовини та трикарбонових кислот (Кребса), призводять до недостатності карнітину, гальмують цитохром-С-оксидазу (комплекс IV мітохондрій) [37], викликають апоптоз клітин печінки, що призводить до фатального токсичного гепатиту [1].

Серед інших препаратів, які бажано уникати за наявності МД у дітей з РАС, — парацетамол, який пригнічує окислювальне фосфорилування, збільшує кількість активних радикалів, виснажує запаси глутатіону; нейролептики — інгібують окисне фосфорилування; аміноглікозидові антибіотики (наприклад, гентаміцин), а також еритроміцин — спричиняють токсичну дію на мітохондрії, викликаючи порушення трансляції мітохондріальної ДНК; ацетилсаліцилова кислота — пригнічує окислювальне фосфорилування, коензим А; серотонінергічні

антидепресанти — пригнічують комплекс I мітохондрій; засоби для інгаляційного наркозу (оксид азоту, пропофол, галоман) та препарати для місцевої анестезії — інгібують окисне фосфорилування; барбітурати та бензодіазепіни — пригнічують комплекс I мітохондрій [21].

При мітохондріальних порушеннях застосовують комплексну нейрометаболічну терапію, метою якої є підвищення рівня АТФ і зниження рівня лактату. Призначають коензим Q10 у дозі (4 мг/кг/добу), вітамін E (200–400 мг/добу), фолієву кислоту (0,5–2,5 мг/кг/добу), L-аргінін (500 мг/кг/добу, внутрішньовенно краплинно). Існують повідомлення про поліпшення неврологічного статусу у деяких випадках при прийомі тіаміну, який є кофактором піруватдегідрогеназного комплексу. Позитивний ефект отримано при прийомі рибофлавіну, який нормалізує синтез аденозинтрифосфату. Тіамін та рибофлавін призначають у дозах по 50 мг на добу. При виникненні інтеркуррентних інфекційних захворювань додатково на термін 7 днів призначають вітамін C (25 мг/кг/добу), біотин (1 мг/добу для дітей масою тіла до 10 кг; 10 мг/добу для дітей масою більше 10 кг), альфа-ліпоєву кислоту (10 мг/кг/добу), препарати цинку (30 мг/добу) [30]. Активне лікування МД із застосуванням L-карнітину, тіаміну, нікотинамідю, пантотенату, що покращують функціонування дихального ланцюга, а також застосування антиоксидантів, включаючи вітамін C, вітамін E, альфа-ліпоєвої кислоти та коензиму Q10 (CoQ10), дозволяє у багатьох випадках покращити стан дітей з РАС та відновити раніше втрачені навички [2,33].

Висновки

У дітей з РАС часто відмічається МД, яка, на нашу думку, є причиною значної частки регресивних форм РАС. Хоча у таких дітей можуть бути ранні прояви МД у вигляді помірної м'язової гіпотонії, зазвичай, МД діагностується до початку втрати навичок. У нашій країні, на жаль, метаболічними та мітохондріальними порушенням при РАС цілковито нехтують, на відміну від розвинутих країн.

Раннє виявлення МР є вкрай важливим та вимагає негайного лікування. Тривала персистенція МР може призводити до серйозних наслідків у вигляді метаболічних кризів при інфекційних захворюваннях або лихоманці, що можуть призводити до подальшого регресу навичок, ураження слуху і зору, а також ураження серця та внутрішніх органів. На со-

годні можливості лікування МР значно розширилися, з'явилися засоби, що дозволяють впливати на порушені мітохондріальні процеси, корегувати їх і запобігати подальшому прогресуванню.

Ми пропонуємо скринінгове визначення рівня лактату, пірувату та їх співвідношення натще в усіх дітей з РАС. У дітей з РАС, що мають в анамнезі регрес розвитку, епілептичні напади, епізоди погіршення стану, пов'язані з

лихоманкою або інфекційними захворюваннями, затримку рухового розвитку, атаксію, порушення ШКТ або кардіоміопатію, ми пропонуємо проводити поглиблене дослідження з визначенням показників лактату, пірувату та їх співвідношення, як натще, так і після проведення стандартного глюкозотолерантного тесту.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Синдром Альперса-Хуттенлохера / Батышева Т.Т., Трепилец В.М., Ахадова Л.Я., Голосная Г.С. // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. — 2015. — №7(1). — С.46—55.
2. A modern approach to the treatment of mitochondrial disease / Parikh S. [et al.] // Curr Treat Options Neurol. — 2009. — Vol.11(6). — P.414—30.
3. A proton spectroscopy study of white matter in children with autism / Hardan A.Y., Fung L.K., Frazier T. [et al.] // Prog Neuro Psychopharmacology Biol Psychiatry. — 2015. — Vol.66. — P.48—53.
4. Alterations in mitochondrial DNA copy number and the activities of electron transport chain complexes and pyruvate dehydrogenase in the frontal cortex from subjects with autism / Gu F., Chauhan V., Kaur K. [et al.] // Transl Psychiatry. — 2013. — Vol.3. — P.299.
5. An MRI and proton spectroscopy study of the thalamus in children with autism / Hardan A.Y., Minshew N.J., Melhem N.M. [et al.] // Psychiatry Res Neuroimaging. — 2008. — Vol.163. — P.97—105.
6. Brain region-specific deficit in mitochondrial electron transport chain complexes in children with autism / Chauhan A., Gu F., Essa M.M. [et al.] // J. Neurochem. — 2011. Vol.117. — P.209—220.
7. Chan D.C. Mitochondria: Dynamic Organelles in Disease, Aging, and Development / D.C. Chan // Cell. — 2006. — Vol.125. — P.1241—1252.
8. Cohen R.D. Lactic acidosis: some physiological and clinical considerations / R.D. Cohen, R.A. Iles // Clin Sci Mol Med. Nov. — 1977. — Vol.53(5). — P.405—10.
9. Finsterer J. Mitochondrial toxicity of antiepileptic drugs and their tolerability in mitochondrial disorders / J. Finsterer, S.Z. Mahjoub // Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology. — 2012. — Vol. 8(1). — P.71—9.
10. Frye R.E. 15q11.2—13 duplication, mitochondrial dysfunction, and developmental disorders / R.E. Frye // J. Child Neurol. — 2009. — Vol.24(10). — P.1316—20.
11. Frye R.E. Metabolic and mitochondrial disorders associated with epilepsy in children with autism spectrum disorder / R.E. Frye // Epilepsy Behav. — 2015. — Vol.47. — P.147—57. doi: 10.1016/j.yebeh.2014.08.134. Epub 2014 Nov 4.
12. Homo sapiens mitochondrion, complete genome. «Revised Cambridge Reference Sequence (rCRS): accession NC_012920», National Center for Biotechnology Information. Retrieved on 30 January 2016.
13. Lombard J. Autism: a mitochondrial disorder? / J. Lombard // Med Hypotheses. — 1998. Vol.50(6). — P.497—500.
14. Manzi B. Autism and metabolic diseases / B. Manzi // J. Child Neurol. — 2008. — Vol.23(3). — P.307—14.
15. Mitochondrial abnormalities in temporal lobe of autistic brain / Tang G., Rios P.G., Kuo S.H. [et al.] // Neurobiol Dis. — 2009. — Vol.54. — P.349—361.
16. Mitochondrial disease criteria: diagnostic applications in children / Morava E., van den Heuvel L., Hol F. [et al.] // Neurology. — 2006. — Vol. 67(10). — P.1823—6.
17. Mitochondrial disease in autism spectrum disorder patients: a cohort analysis / Weissman J.R., Kelley R.I., Bauman M.L. [et al.] // PLoS One. — 2008. — Vol. 3(11). — P.3815.
18. Mitochondrial disease: a practical approach for primary care physicians / Haas R.H., Parikh S., Falk M.J. [et al.] // Pediatrics. Dec. — 2007. — Vol.120(6). — P.1326—33.
19. Mitochondrial diseases associated with cerebral folate deficiency / Garcia-Cazorla A., Quadros E.V., Nascimento A. [et al.] // Neurology. — 2008. — Vol. 70(16). — P.1360—2.
20. Mitochondrial DNA haplogroup K is associated with a lower risk of Parkinson's disease in Italians / Ghezzi D. [et al.] // European Journal of Human Genetics. — 2005. — Vol.13. — P. 748—752.
21. Mitochondrial Dysfunction in Autism Spectrum Disorders / Siddiqui M. [et al.] // Autism Open Access. — 2016. — Vol.27. — P. 6(5).
22. Mitochondrial dysfunction in schizophrenia: evidence for compromised brain metabolism and oxidative stress / Prabakaran S., Swatton J.E., Ryan M.M. [et al.] // Mol Psychiatry. — 2004. — P.684—697., 643. [PubMed]
23. Mitochondrial Medicine Society's Committee on Diagnosis. Review The in-depth evaluation of suspected mitochondrial disease / Haas R.H., Parikh S., Falk M.J. [et al.] // Mol Genet Metab. — 2008 — Vol. 94(1). — P.16—37.
24. Molecular evidence for mitochondrial dysfunction in bipolar disorder / Konradi C., Eaton M., MacDonald M.L. [et al.] // Arch Gen Psychiatry. — 2004. — Vol.61. — P.300—308. [PubMed]
25. Multiple presentation of mitochondrial disorders / Nissenkorn A., Zeharia A., Lev D. [et al.] // Arch Dis Child. — 1999. — Vol.81(3). — P.209—14.
26. Naviaux R.K. Developing a systematic approach to the diagnosis and classification of mitochondrial disease / R.K. Naviaux // Mitochondrion. — 2004. — Vol.4. — P.351—361.
27. Naviaux R.K. The Spectrum of Mitochondrial Disease, in Mitochondrial and Metabolic Disorders: A Primary Care Physician's Guide / R.K. Naviaux. — 2nd ed., 2003.
28. Neurology of the Infant / Francesco Guzzetta (Ed.), John Libbey Eurotext. — Montrouge, 2009. — P.162.
29. Ohta S. Dysfunction of mitochondria and oxidative stress in the pathogenesis of Alzheimer's disease: on defects in the cytochrome c oxidase complex and aldehyde detoxification / S. Ohta, I. Ohsawa // J. Alzheimer Dis. — 2006. — Vol.9. — P.155—166.
30. Palmieri L. Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders: Cause or effect? / L. Palmieri, A.M. Persico // Biochim Biophys Acta. — 2010. — Vol.1797. — P.1130—1137.
31. Pathogenic Mitochondrial DNA Mutations Are Common in the General Population / Elliot H., Samuels D. [et al.] // The American Journal of Human Genetics. — 2008. — Vol.83(2). — P. 254—260.
32. Reanalysis and revision of the Cambridge reference sequence for human mitochondrial DNA / Andrews R. [et al.] // Nat Genet. — 1999. — Vol.23 (2). — P.147.

33. Richard I. Kelley, MD, PhD Evaluation and Treatment of Patients with Autism and Mitochondrial Disease [Electronic resource]. — URL: <http://mitomedical.com>.
34. Rossignol D.A Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis / D.A. Rossignol // Mol Psychiatry. — 2012. — Vol.17(3). — P. 290—314.
35. Smigrodzki R. M. Mitochondrial Microheteroplasmy and a Theory of Aging and Age-Related Disease / R. M. Smigrodzki, S. M. Khan // Rejuvenation Research. — 2005. — Vol.8 (3). — P.172—198.
36. Trushina E. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases / E. Trushina, C.T. McMurray // Neuroscience. — 2007. — Vol.145. — P.1233—1248 [PubMed]
37. Valproic acid metabolism and its effects on mitochondrial fatty acid oxidation: a review / Silva M.F., Aires C.C., Luis P.B. [et al.] // J. Inherit Metab Dis. — 2008. — Vol.31. — P.205—216.
38. Zeviani M. Mitochondrial disorders / M. Zeviani, S. Di Donato // Brain. — 2004. — Vol.127 (10). — P.2153—2172.

Сведения об авторах:

Кирилова Людмила Григорьевна — д.мед.н., научный руководитель отделения психоневрологии для детей с перинатальной патологией и орфанными заболеваниями ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-62-24.

Мирошников Александр Александрович — мл.н.с. отделения психоневрологии для детей с перинатальной патологией и орфанными заболеваниями ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Ткачук Л.И. — отделение психоневрологии для детей с перинатальной патологией и орфанными заболеваниями ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-62-24.

Юзва Александр Александрович — н.с. отделения психоневрологии для детей с перинатальной патологией и орфанными заболеваниями ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Силаева Л.Ю. — отделение психоневрологии для детей с перинатальной патологией и орфанными заболеваниями ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-62-24.

Михайлец Л.П. — отделение психоневрологии для детей с перинатальной патологией и орфанными заболеваниями ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-62-24.

Ленчевська Л.К. — отделение психоневрологии для детей с перинатальной патологией и орфанными заболеваниями ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-62-24.

Статья поступила в редакцию 21.08.2017 г.

НОВОСТИ

Украинские клиники станут автономными

С седьмого декабря в Украине вступает в силу принятый весной текущего года так называемый «закон об автономизации учреждений здравоохранения». Он призван усовершенствовать законодательство по вопросам деятельности медицинских организаций.

Документ предусматривает, что коммунальные и государственные учреждения могут изменить статус и стать неприбыльными предприятиями. Их администрация сможет самостоятельно контролировать финансовые потоки, привлекать инвестиции и работать на началах самоуправления.

Заказчиком медицинских услуг у таких предприятий могут выступать государство, органы местного самоуправления, любые юридические и физические лица.

Отмечается, что принятие данного закона не означает введения платной медицины на общегосударственном уровне.

Кроме того, закон предусматривает условия на которых будет формироваться руководящий состав автономных учреждений здравоохранения. Так возглавить подобные медицинские заведения смогут кандидаты прошедшие конкурс. Занимать должность они будут всего от 3 до 5 лет.

Кроме того, закон предусматривает создание наблюдательных советов для контроля и прозрачности работы неприбыльных предприятий здравоохранения.

<http://www.moz.gov.ua>

Источник: <http://med-expert.com.ua/>