

РОЛЬ МІТОХОНДРІАЛЬНИХ порушень у розвитку психічних розладів

Ю.А. Крамар,
ТМО «ПСИХІАТРІЯ» у місті Києві

У наш час значний науковий інтерес дослідників викликає роль мітохондріальних порушень у розвитку психічних розладів. Діагностика даної групи розладів завжди викликає певні труднощі, а їх функція в патогенезі нервово-психічних станів є досить значною.

Вперше випадок мітохондріального захворювання було описано в 1962 р. (хвороба Лафта), а пізніше, у 90-х роках було ідентифіковано мітохондріальну ДНК та встановлено її роль у виробленні енергії клітинами.

Мітохондріальні порушення є клінічно гетерогенною групою, які проявляються різними мультисистемними захворюваннями. Широко відомими є випадки спадкової атрофії зорових нервів, синдром NARP (нейропатія, атаксія та пігментний риніт), синдром MERRF (міоклонус-епілепсія з «рваними» червоними волокнами скелетних м'язів), синдром MELAS (мітохондріальна енцефаломіопатія, лактат-ацидоз, інсультподібні епізоди). Мітохондріальні захворювання проявляються через порушення системи енергозабезпечення клітини, обмінних процесів та призводять до подальшого пошкодження і загибелі клітини. Локалізація ураження залежить від того, де саме зосереджені генетично мутовані мітохондріальні ДНК, тому клінічними мішенями захворювання є нервова, сполучна чи м'язова тканина, а порушення виражаються з боку опорно-рухового апарату, ендокринної та нервової систем. Вказані захворювання мають генетичну природу та успадковуються по материнській лінії.

Розрізняють первинні та вторинні мітохондріальні дисфункції. При первинних порушеннях відбуваються мутації мітохондріальної чи ядерної ДНК, при вторинних – виникає дисфункція метаболічних систем мітохондрій внаслідок дії різних пошкоджуючих факторів. Тому помилково вважати мітохондріальні захворювання лише генетично детермінованими, оскільки часто вказані захворювання проявляються не від народження і маскують інші хвороби (Gentry et al., 2000).

Очевидно, що серед усіх описаних випадків, значне місце займає ураження нервової системи, проте в психіатрії дана група розладів часто залишається недіагностованою. Серед психічних розладів, в основі яких лежать мітохондріальні порушення, були описані випадки як депресивних та соматоформних, так і психотичних розладів. Широкому загалу лікарів на даний час відомо, що мітохондріальні захворювання зустрічаються у вигляді розумової відсталості, епілептиформних порушень, інсультподібних епізодів, проте

маловідомою та недіагностованою залишається значна частина вказаних розладів, що проявляються в рамках астено-невротичних та легких когнітивних розладів. Так, неврологи діагностують різноманітну групу енцефалопатій, а психіатри, за умови більш прицільної діагностики, могли б діагностувати мітохондріальні порушення у хворих на депресивні, невротичні та пов'язані зі стресом розлади. Часто такі прояви мітохондріальних хвороб, як світлобоязнь, головокружіння, підвищена втомлюваність, м'язова слабкість розцінюються як соматоформні чи іпохондричні розлади, або взагалі залишаються поза увагою лікарів.

Усі випадки психічних порушень, в основі яких лежить доведена дія мітохондріальних захворювань, за клінічною картиною можна розділити на декілька груп: 1) психотичного регістру: вербальні та зорові галюцинації, симптоми шизофренії та розладів спектра шизофренії, делірій; 2) афективні та тривожні розлади: біполярні та уніполярні депресії, панічні та інші невротичні розлади; 3) когнітивні порушення, зокрема розлад із дефіцитом уваги і гіперактивністю; 4) розлади особистості, які було діагностовано, як правило, після появи когнітивних порушень. Також був описаний випадок аутизму у хворого з мутацією мітохондріальної ДНК (Ardeland et al., 2003).

Мітохондріальні захворювання з маніфестацією в дитячому віці проявляються досить складною клінічною картиною, найчастіше це м'язова гіпотонія, слабкість, затримка психічного та фізичного розвитку, захворювання сечовидільної й травної систем, кардіоміопатія, до того ж вони можуть мати летальне завершення.

Значну частину серед мітохондріальних захворювань посідає епілепсія. Вогнище епілептиформної активності формується за рахунок дефекту метаболічних систем мітохондрій, і, навпаки, внаслідок епілептиформної активності виникають мутації мітохондріальної ДНК, які надалі спричиняють появу захворювання та обумовлюють більш несприятливий перебіг.

Гіпотеза виникнення шизофренії то з точки зору мітохондріальних порушень, не відрізняється від загальної теорії вказаних розладів. Так, в поліморфізмі шизофренії на рівні енергозабезпечення відмічається дефіцит обмінних процесів клітин центральної нервової системи, а на генетичному рівні відбуваються мутації ДНК. Найбільш вразливою структурою мозку до недостатності енергії є нові в філогенетичному розумінні структури мозку, такі як неокортекс, відповідно перші

прояви порушень вищих функцій мозку відбуваються у сфері оперативної пам'яті, вибірковості уваги та порушення підкіркових структур, що проявляється у вигляді продуктивної психотичної симптоматики. Таким чином, порушуються зв'язки передачі нервового імпульсу, нейропластичність та виникають явища окисного стресу. Ексайтотоксичність та окисний (окислювальний) стрес є єдиними доведеними ланками пошкодження нейрону. Внаслідок надмірного накопичення кисню за рахунок вільних радикалів, відбуваються порушення в обмінних процесах організму людини, які викликають пошкодження клітин та подальші патологічні стани (Gonçalves et al., 2015).

Ознаки змін у мітохондріях та енергозабезпечення клітин помічено при афективних розладах, таких як біполярний розлад та депресія, що було підтверджено зниженням рівня АТФ та фосфокреатиніну в лобних і скроневих ділянках головного мозку та базальних гангліях. Хоча слід зазначити, що кількість доказів генетичної ролі мітохондріальних порушень у структурі афективних розладів недостатня, крім того, під час проведених досліджень не було виявлено мутацій мітохондріальної ДНК (Stone K.J. et al., 2003). Проте доведено зміни у дихальному ланцюзі та молекулярні порушення у вигляді зниження мітохондріальних ферментів у префронтальній корі та гіпокампі.

Важливим відкриттям було те, що автори (Gardner et al., 2003) довели наявність прямого кореляційного зв'язку між ступенем зниження АТФ та клінічними проявами афективних розладів. Доказом мітохондріальної природи психічних захворювань є генеалогічне підтвердження наявності родичів (частіше по материнській лінії) з помірними психічними порушеннями. У хворих з мітохондріальною природою розладу рівень тривоги та депресії був значно вищим, ніж серед хворих з аналогічними психічними розладами без фактів порушень у мітохондріях. Так, цікавим виявився факт, що серед родичів, а особливо матерів, рівень депресії був втричі вищим, ніж у загальній популяції (Sukhorukov, 2008).

З точки зору мітохондріальних порушень нещодавно було детально описано патогенез хвороби Альцгеймера, Паркінсона, Гентінгтона, бокового аміотрофічного склерозу та інших нейродегенеративних захворювань центральної нервової системи. Автори (Coskun et al., 2013) наголошують на тому, що сьогодні немає ефективного лікування цих хвороб, тому наявні теорії причин розвитку вказаних станів не можуть повністю пояснити причини загибелі клітин мозку.

Зважаючи на складну природу та високі потреби в енергії мітохондрій, функціонування нервових клітин та їх життєдіяльність прямо залежать від енергетичного обміну мітохондрій. Незважаючи на те, що доведено факт порушення мітохондріального функціонування при різних нейродегенеративних захворюваннях, досить складно сформулювати єдину теорію походження, оскільки спровокувати даний стан можуть різні чинники. Тому під час дослідження цих станів потрібно рухатися у двох напрямках: вивчення енергозабезпечення клітини та усунення дії факторів середовища, які впливають на вказані порушення (Ju Gao et al., 2017).

Діагностика мітохондріальних захворювань є досить складним та неоднозначним процесом. Нині не існує

жодних рекомендацій щодо лікування, проте у деяких дослідженнях було помічено позитивний ефект при прийомі низки вітамінів та коферментів, таких як рибофлавін, вітамін К, С, В1, РР, коензим Q, карнітин та глюкокортикоїди. У поєднанні з дією коензиму Q виявлена ефективність дихлорацетату натрію, дія якого спрямована на мітохондрії клітин і використовується для лікування онкологічних захворювань, та ідебенону, препарату для лікування хвороби Альцгеймера. Крім того, було помічено позитивну дію регулярного фізичного навантаження, вправ з тренуванням м'язової маси та сили, що виражалося у підвищенні нервової провідності. Під час фізичної активності перевагу необхідно надавати помірним аеробним вправам, оскільки надмірне навантаження може призвести до виснаження систем енергозабезпечення клітини, внаслідок чого виникне втомлюваність та слабкість (Fadic, Johns, 1996).

При мітохондріальних енцефалопатіях, таких як мозкові порушення, міоклонус, головний біль цереброваскулярного генезу, доцільним є проведення відповідного традиційного лікування. Вченими (Gentry et al., 2000) доведено позитивний ефект прийому психотропних препаратів на симптоми, що пов'язані із системами енергозабезпечення. Так, внутрішньовенне введення аміназину та інших нейролептиків знижує головний біль при мігрені, блюванні центрального генезу, синдромі подразненого кишечника. Таким чином, психотропні препарати діють не за рахунок інгібування чи стимулювання, а мають регулюючий вплив, який варіює залежно від відділу головного мозку. Рекомендовано уникати тривалого голодування та перенапруження, а пацієнтам з астеною важливо забезпечити організм необхідною харчовою цінністю, калоріями та білковим, ліпідним і вуглеводним балансом. Окремі автори (De Stefano et al., 1995; Mashim et al., 1992) рекомендують уникати прийому хлорамфеніколу та тетрацикліну, оскільки вказані речовини інгібують синтез мітохондріальних білків, барбітуратів (інгібітори ланок дихального ланцюга), солей вальпроєвої кислоти та карбамазепіну, які відомі своєю здатністю пригнічувати функції мітохондрій. Карбамазепін призводить до підвищення рівня лактату в мозку, а вальпроати здатні пригнічувати процеси окисного фосфорилування. Подібну дію було помічено при прийомі антидепресантів, а особливо селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну, проте вказаний ефект спостерігався при високих дозах препаратів. Важливим є лікування супутніх захворювань серцево-судинної та ендокринної систем, оскільки дані порушення призводять до гіпоксії, зменшуючи енергозабезпечення клітин (Fadic, Johns, 1996).

Незважаючи на численну кількість досліджень, наукових даних щодо патогенезу мітохондріальних захворювань й досі недостатньо. Лікувальні заходи є альтернативними методами та потребують розширення теоретичних знань щодо вказаних розладів. Зростаючий інтерес до вивчення мітохондріальних порушень у перспективі буде реалізований у фундаментальних дослідженнях.

На сторінці 61 подано опис клінічного випадку депресивного розладу на фоні мітохондріальної дисфункції.