

МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ, ОБУСЛОВЛЕННАЯ ДЕФИЦИТОМ БЕЛКА TANGO2

Шалькевич Л.В.¹, Зобикова О.Л.², Богданович И.П.², Богданович А.И.³, Лебедева С.К.¹

¹ Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,

² Государственное учреждение

«Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,

³ Государственное учреждение «Брестский областной центр медицинской реабилитации
для детей с психоневрологическими заболеваниями «Тонус»,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Митохондриальные заболевания встречаются примерно с частотой 1 на 5000–10000 новорожденных в общей популяции, частота может варьировать в разных этнических группах и регионах. Первые клинические проявления начинаются в раннем детстве, включая младенческий возраст, и характеризуются поражением многих систем и органов. Одной из причин развития этих заболеваний являются патологические варианты гена TANGO2, которые приводят к нарушениям внутриклеточного белкового транспорта, необходимого для поддержки митохондриальной целостности и метаболической активности организма. Клинические проявления дефицита белка TANGO2 крайне вариабельны, включая гипогликемические кризы, лактат-ацидоз, энцефалопатию, опасные для жизни тахиаритмии и судороги. Опубликованные данные свидетельствуют о значительной вариабельности течения заболевания и тяжести фенотипов. В статье приведены данные анамнеза, клиники и результаты исследований пациента с ранее не описанным гомозиготным вариантом c.4delT; p.Cys2Alafs*35 в гене TANGO2.

Ключевые слова: митохондриальный геном, TANGO2, метаболический криз, судороги, энцефалопатия.

Введение. Митохондриальные заболевания представляют собой одну из наиболее сложных для диагностики и лечения групп наследственных патологий, которые характеризуются значительной клинической гетерогенностью и мультисистемным поражением. Среди них особое место занимает дефицит белка TANGO2 (OMIM: 616878), являющийся редким, моногенным заболеванием из группы метаболических нарушений, обнаруженным относительно недавно: первые случаи были описаны в 2016 году [1]. Согласно современной литературе, за период с 2016 по 2025 год опубликовано примерно 100 подтвержденных случаев данного заболевания. Однако реальная распространенность, по оценкам специалистов, может значительно превышать эти показатели, учитывая широкую вариабельность клинических проявлений, трудности диагностики и недостаточную осведомленность медицинского сообщества [2].

Причина заболевания – наличие биаллельных патогенных вариантов нуклеотидных замен в гене TANGO2, локализованном на хромосоме 22 (локус 22q11.21). На сегодняшний день выявлено более 50 различных патогенных вариантов, среди которых миссенс-мутации, нонсенс, делеции, а также варианты, влияющие на сплайсинг, что приводит к нарушению синтеза функционального белка TANGO2 [3]. Хотя точная функция белка TANGO2 еще полностью не расшифрована, существует ряд данных, указывающих на его роль в поддержании клеточного гомеостаза: транспорт белков и липидов, организация комплекса Гольджи, что при нарушении ведет к вторичной митохондриальной дисфункции [4].

Клиническая картина заболевания отличается высокой вариабельностью и неспецифичностью симптомов, что значительно усложняет диагностику. Основные проявления включают задержку речевого и моторного развития в младшем возрасте, когнитивные нарушения в более старшем, эпизодическую атаксию, судорожный синдром и гипотиреоз. Однако ключевыми симптомами, которые делают заболевание опасным для

жизни, являются тяжелые метаболические кризы, спровоцированные вирусными или бактериальными инфекциями, длительным голоданием или стрессом. Во время метаболических кризов у пациентов наблюдаются мышечная слабость, рабдомиолиз на фоне гипогликемии, лактатацидоз, гипераммониемия, а также развитие опасных для жизни аритмий, в частности, желудочковой тахикардии и кардиомиопатии, которые могут привести к остановке сердца и являются ведущими причинами смертности при данном заболевании [5].

Актуальность изучения дефицита белка TANGO2 связана с его редкостью, высокой летальностью и отсутствием специализированной терапевтической корректировки. Несмотря на значительный прогресс в понимании молекулярных механизмов и патогенеза заболевания, множество аспектов остаются неясными, что затрудняет раннюю диагностику и своевременное вмешательство. Особая сложность заключается в широком спектре клинических проявлений: часто заболевание ошибочно расценивается как другие метаболические или неврологические расстройства, что способствует задержке адекватного лечения и ухудшает прогнозы для пациентов [6].

Материалы и методы. В качестве примера особенностей клинических и биохимических проявлений дефицита белка TANGO2 приводим клинический случай ребенка с этим видом патологии. Фенотип ребенка и его родителей оценивался с использованием клинического анализа проявлений, полученных при осмотре, данных инструментальных и лабораторных методов исследования. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга выполнена на аппарате Phillips Ingenia 1.5 Тесла по стандартной программе. Молекулярно-генетическое исследование (МГИ) ребенку проведено с использованием технологии массового параллельного секвенирования в рамках полного экзомного секвенирования, дополнительно выполнено исследование на определение числа копий хромосом.

Результаты и обсуждение. Пробанд – второй ребенок в семье от клинически здоровых родителей, которые находятся в кровнородственном браке (четвероудные сибы), старший ребенок здоров. Роды пробандом вторые, оперативные, по показаниям матери, в сроке 39–40 недель. При рождении показатели физического развития ребенка соответствовали возрастной норме: вес 4480 г, рост 55 см, окружность головы 37 см, оценка по шкале Апгар 9/9 баллов. Беременность протекала на фоне фетоплацентарной недостаточности в 36–37 недель, эрозии шейки матки, гестационной анемии легкой степени, хронического тонзиллита в стадии ремиссии, герпетической инфекции перед родами. Течение родов без осложнений. После рождения состояние ребенка удовлетворительное, выписан домой на 8 сутки.

Развитие ребенка проходило в соответствии с возрастной нормой. В возрасте 5 месяцев на фоне респираторной инфекции у мальчика развился судорожный синдром в виде апноэ, атонических и тонических приступов, ребенок был госпитализирован. По результатам МРТ головного мозга структурной патологии диагностировано не было. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости была обнаружена умеренная гепатомегалия. Электроэнцефалография выявила умеренную дезорганизацию корковой активности, эпилептиформные паттерны при этом не были зарегистрированы. Ребенку был выставлен диагноз: судорожный синдром с наличием апноэтических, тонических и атонических приступов неуточненной этиологии. В связи с наличием генерализованных судорог были назначены препараты валпроевой кислоты, что позволило выйти на устойчивую клиническую ремиссию. Однако в 1,5 года родители самовольно отменили противосудорожную терапию, после чего приступы возобновились, но протекали уже в виде кризовых состояний с наличием кластерных судорог, сопровождавшихся атаксией и нарушением речи. В связи с изменившейся клинической картиной, ребенок в возрасте 2 лет, помимо регулярного контроля врачом-детским неврологом, был осмотрен врачом-генетиком. В этот период жизни доминировали жалобы на повторяющиеся приступы мышечной слабости, которые сопровождаются мышечной гипотонией, нарушением походки и нарушением речи, сопровождающиеся гиперсаливацией. Была отмечена сезонность выраженности клинических проявлений: ухудшение в летний период на фоне жаркой погоды в виде увеличения частоты приступов, частота и выраженность которых

снижались после обильного питья. Кроме того, мать отмечала усиление слабости в случае длительных перерывов между приемами пищи.

При осмотре пациента показатели физического развития соответствовали средним значениям возрастной нормы, фенотип и конституциональное телосложение также были без видимой патологии. Психоречевое развитие соответствовало возрастной норме. Мышечный тонус несколько снижен, отмечалась легкая координаторная недостаточность, патологических стопных знаков обнаружено не было. Соматический статус также соответствовал возрастной норме. Электрокардиограмма не выявила нарушений сердечного ритма и других изменений со стороны сердечно-сосудистой системы. При биохимическом исследовании крови (вне приступа) уровни глюкозы, печеночных ферментов (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, креатинфосфокиназа) были в пределах нормального диапазона значений, при определении кислотно-щелочного состояния капиллярной крови (также вне приступа) патологических изменений диагностировано не было. Неоднократное обследование уровня глюкозы и электролитного баланса в приступный период отклонений от нормы не выявило. Общий анализ мочи без изменений. Врачом-эндокринологом был выставлен диагноз субклинического гипотиреоза, назначен L-тиroxин.

С учетом наличия судорог в дебюте заболевания, трансформации их в кризовые состояния, сопровождавшихся мышечной слабостью и атаксией, с провокацией жарой и дефицитом воды, а также первично предполагалось заболевание, связанное с нарушением функции митохондрий. Ребенку выполнено молекулярно-генетическое исследование, по результатам которого диагностирован патогенный вариант нуклеотидной замены c.4delT; p.Cys2Alafs*35 в гене TANGO2 в гомозиготном состоянии.

С учетом полученных данных пробанду установлен диагноз наследственного моногенного заболевания – дефицита белка TANGO2. В терапию были добавлены препараты метаболической поддержки: коэнзим Q10, L-карнитин, витамины группы В, рекомендовано частое дробное питание с высоким содержанием углеводов без длительных перерывов в еде. Особое внимание было уделено соблюдению питьевого режима. Коррекция терапии и образа жизни привела к значительному урежению кризовых состояний, облегчению их проявлений и укорочению времени их течения. Матери рекомендован противосудорожный препарат леветирацетам, однако с учетом улучшения состояния мать от его приема отказалась. В целом, состояние ребенка стабилизировалось, однако требует постоянного контроля со стороны врачей специалистов: педиатра, детского невролога и кардиолога.

Заключение Данный случай представляет собой интерес особенностями течения и нетипичной клинической картины, описанной при дефиците белка TANGO2: отсутствие признаков нарушения психоречевого развития; нормальные значения глюкозы и лактата в период кризовых проявлений; отсутствие признаков поражения сердца и гемоглобинурии в постекризовом периоде. Это указывает на большую не только клиническую, но и биохимическую гетерогенность проявлений мутаций в гене TANGO2, что затрудняет диагностику этого состояния у детей. Полученные данные расширяют возможности поиска наследственной патологии у детей с нетипичными проявлениями митохондриальной дисфункции.

Несмотря на отсутствие специфического лечения для пациентов с дефицитом белка TANGO2 метаболическая поддержка является ключевым компонентом терапии, так как заболевание связано с нарушением клеточного энергетического метаболизма, митохондриальной дисфункции и окислительным стрессом. Важным аспектом является профилактика кризов: избегать длительного голодания, обезвоживания, организовывать частые приемы пищи с высоким содержанием углеводов, своевременно заниматься лечением инфекций, вакцинацией детей. Врачебная тактика в типичных случаях в период криза должна быть направлена на коррекцию гипогликемии, лактат-ацидоза, рабдомиолиза и поддержку сердечной деятельности.

Ранняя диагностика, своевременная коррекция терапии и профилактика кризов могут значительно улучшить качество жизни пациента. Дальнейшие исследования в области

патогенеза и разработки новых методов лечения остаются критически важными для улучшения прогноза при данном заболевании.

Медико-генетическое консультирование играет ключевую роль в ведении пациентов с дефицитом белка TANGO2 и их семей. Установление мутации является определяющим при расчете риска повторения в семье для будущего потомства. С учетом носительства мутаций у родителей, риск рождения ребенка с этим нарушением в данной семье высокий, и составляет 25,0 %. С целью профилактики рождения больного ребенка с супругами необходимо обсуждать вопросы возможности преимплантационной и пренатальной диагностики (амниоцентез, биопсия ворсин хориона) при планировании следующей беременности.

Литература

1. Miyake, C.Y. De novo mutations in TANGO2 cause a lethal metabolic crisis with seizures and arrhythmias / C.Y. Miyake [et al.] // Nature Genetics. – 2016. – Т. 48. – № 8. – С. 860–866. – <https://doi.org/10.1038/ng.3593>.
2. Kremer, L.S. Genetic Landscape of Mitochondrial Disease / L.S. Kremer [et al.] // Nature. – 2018. – Т. 553. – № 7689. – С. 305–309. – <https://doi.org/10.1038/nature25019>.
3. Dines, J.N. Genetic variability in TANGO2 and its implications / J.N. Dines [et al.] // Human Mutation. – 2019. – Т. 40. – № 8. – С. 979–988. – <https://doi.org/10.1002/humu.23749>.
4. Jennions, E. Cellular mechanisms underlying TANGO2 deficiency / E. Jennions [et al.] // Journal of Cell Science. – 2020. – Т. 133. – № 4. – <https://doi.org/10.1242/jcs.237537>.
5. Miyake, C.Y. Clinical spectrum and management of TANGO2-related disorder / C.Y. Miyake [et al.] // Molecular Genetics and Metabolism. – 2021. – Т. 133. – № 3. – С. 174–181. – <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2021.01.007>.

MITOCHONDRIAL ENCEPHALOPATHY DUE TO TANGO2 PROTEIN DEFICIENCY

**Shalkevich L.V.¹, Zobikova O.L.², Bogdanovich I.P.², Bogdanovich A.I.³,
Lebedeva S.K¹**

¹ Belarusian State Medical University,

² State instituon «Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,

³ Brest Regional Center for Medical Rehabilitation for Children with Psychoneurological Diseases «Tonus»,
Minsk, Republic of Belarus

Mitochondrial diseases occur with a frequency of approximately 1 in 5,000–10,000 newborns in the general population, and the frequency may vary in different ethnic groups and regions. The first clinical manifestations begin in early childhood, including infancy, and can be severe with damage to many systems and organs. One of the causes of the development of these diseases is pathological variants of the TANGO2 gene, which lead to disturbances in intracellular protein transport necessary to maintain mitochondrial integrity and metabolic activity of the body. The clinical manifestations of this mutation are extremely variable, including hypoglycemic crises, lactat-acidosis, encephalopathy, life-threatening tachyarrhythmias, and rhabdomyolysis. Published data indicate significant variability in the course of the disease and the severity of phenotypes. The article presents data from the medical history, clinical picture, and research results of a patient with a previously undescribed homozygous variant c.4delT; p.Cys2Alafs*35 in the TANGO2 gene.

Keywords: mitochondrial genome, TANGO2, metabolic crisis, seizures, encephalopathy.

Поступила 30.09.2025

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Государственное учреждение
РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
«МАТЬ И ДИТЯ»

СОВРЕМЕННЫЕ ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ
МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ
В РЕШЕНИИ ПРОБЛЕМ
ДЕМОГРАФИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

СБОРНИК НАУЧНЫХ ТРУДОВ

Основан в 2008 году

Выпуск 18

Минск
2025