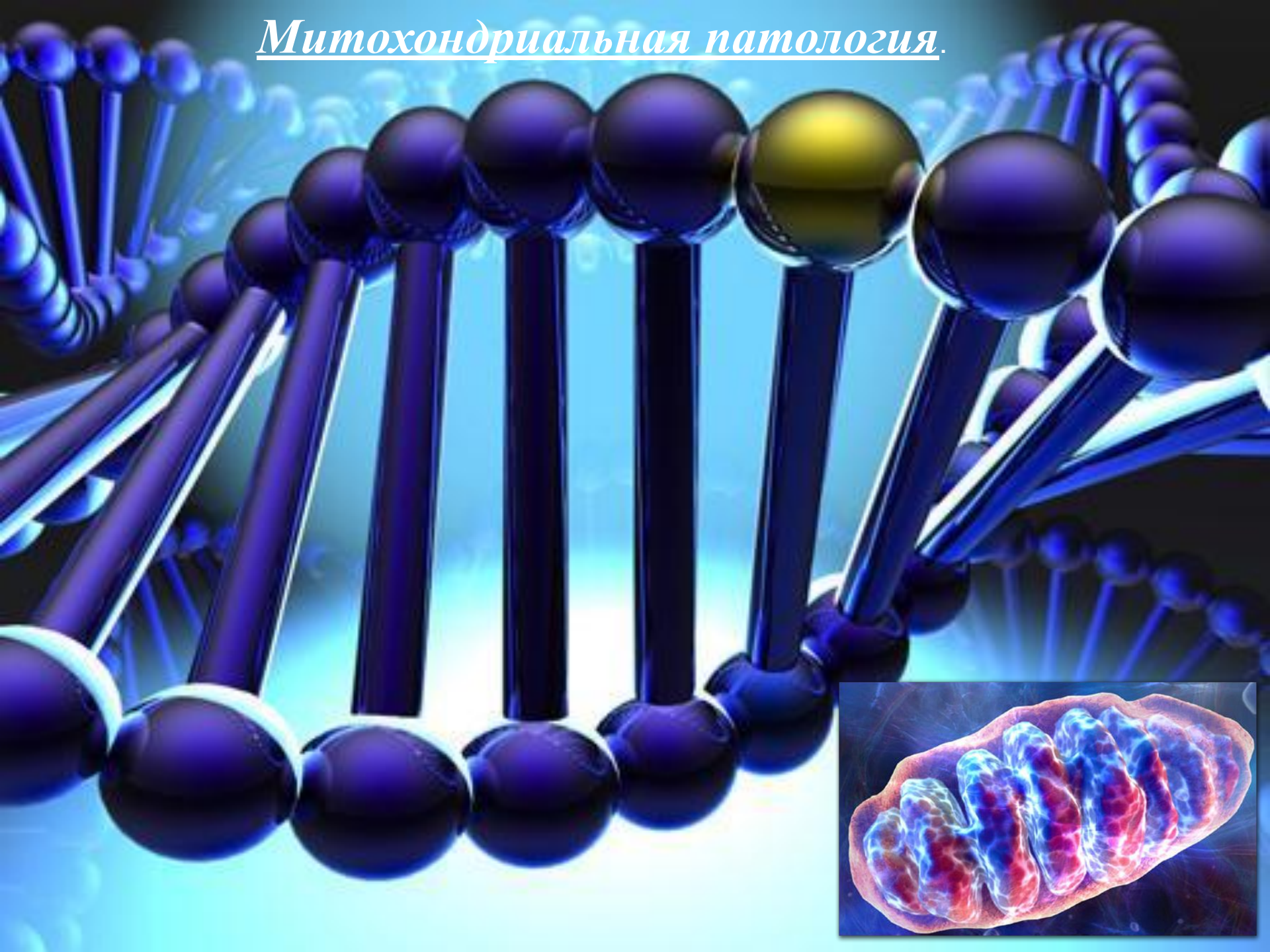


Митохондриальная патология.



Митохондриальные болезни — группа патологических состояний, обусловленных клеточной энергетической недостаточностью из-за нарушений биохимических процессов в митохондриях, где происходят процессы окисления жирных кислот и фосфолипидов, выполняющих важную роль в работе головного мозга, сердца, скелетной мускулатуры и печени.

Изучение природы этих патологических состояний было начато в 1962 г., когда группа исследователей описала больную 30 лет с нетиреоидным гиперметаболизмом, мышечной слабостью и высоким уровнем основного обмена. Было высказано предположение о связи этих изменений с нарушением процессов окислительного фосфорилирования в митохондриях мышечной ткани. В 1988 г. другие учёные впервые сообщили об обнаружении мутации в митохондриальной ДНК (мтДНК) у больных с миопатией и оптической нейропатией. Спустя 10 лет были найдены мутации ядерных генов, кодирующих комплексы дыхательной цепи у детей раннего возраста. Таким образом, сформировалось новое направление в структуре детских болезней - митохондриальная патология, митохондриальные миопатии, митохондриальные энцефаломиопатии.

В настоящее время описано около 40 клинических форм МБ, для которых известны молекулярногенетический и биохимический дефект в митохондриях, а также основной тип наследования. Основные митохондриальные заболевания связаны с точечными мутациями ядерной ДНК и наследуются по материнской линии (MERRF, MELAS, NARP, MNGIF), другие же обусловлены делециями или дупликациями (крупными перестройками митохондриальной ДНК), носят спорадический характер и не передаются потомству.

Необходимым условием развития митохондриального пути является дисбаланс белков семейства Bcl2, высвобождение митохондрий цитохрома С (Araf1), формирование апоптосомы (cytC + Araf + АТФ + прокаспаза 9) и активация каспаз 9 и 3. Повышение экспрессии в нейронах цитохрома С и Araf1, активности каспаз 1, 3 и 0 свидетельствует о развитии каспаззависимого митохондриального пути.

Первые симптомы МБ носят неспецифический характер, что затрудняет их раннюю диагностику. У маленьких детей заболевание начинается с отставания статикомоторных функций и/или психоречевого развития, появления слабости, утомляемости, дискоординации движений. Клиническая картина заболевания у детей приобретает черты так называемой митохондриальной энцефаломиопатии. На фоне мышечной слабости и гипотонии, низкой переносимости физических нагрузок наблюдают приступы судорог, миоклонические подергивания, миалгии. У детей старшего возраста регистрируют приступы мигрени, головокружения, инсультоподобные эпизоды, возможны птоз и офтальмоплегия. Характерны поражения сердечнососудистой системы, встречаются реже, но также весьма распространены снижение зрения, слуха, эндокринные расстройства.

Возраст, в котором манифестирует заболевание, широко варьирует от младенческого до взрослого, однако чаще всего первые симптомы появляются в периоде от 5 до 15 лет. Начало болезни часто характеризуется инсультоподобными эпизодами, злокачественными мигренями или задержкой психомоторного развития. Инсульты локализуются чаще в височной, теменной или затылочной областях головного мозга, сопровождаются гемипарезом и имеют тенденцию к быстрому восстановлению. Они обусловлены митохондриальной ангиопатией, характеризующейся избыточной пролиферацией митохондрий в стенках артериол и капилляров сосудов мозга. По мере прогрессирования болезни, на фоне повторных инсультов нарастает неврологическая симптоматика. Присоединяются мышечная слабость, судороги, миоклонии, атаксия и нейросенсорная тугоухость. Иногда развиваются эндокринные расстройства (сахарный диабет, гипопитарный нанизм).



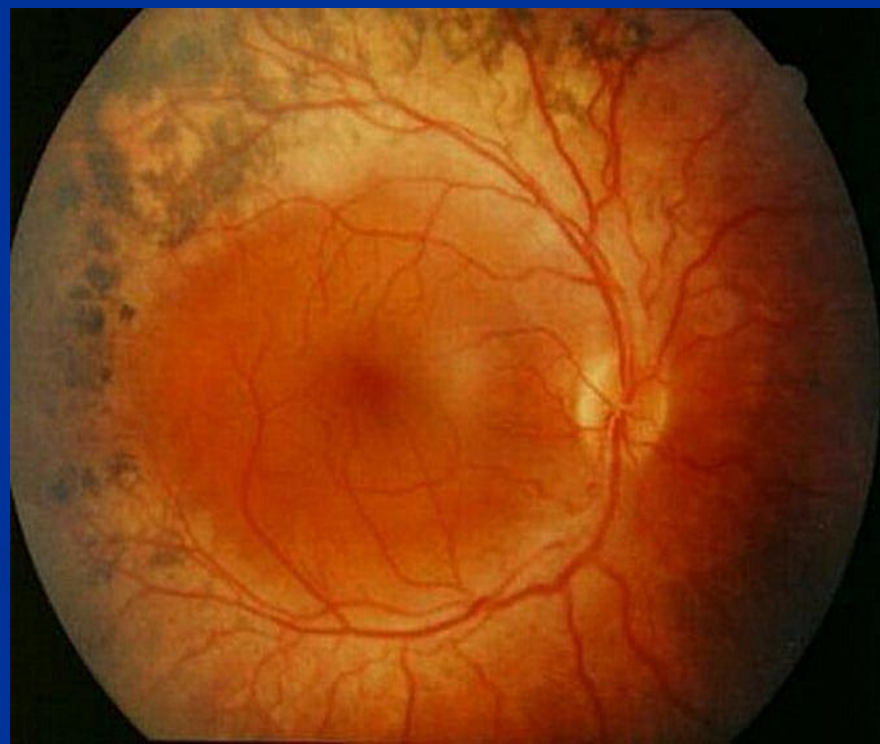
Обследование включает проведение биохимических, морфологических и молекулярно-генетических исследований. Наиболее частая мутация - замена А на G в 3243-м положении. В результате инактивируется транскрипционный терминатор, заключённый внутри гена tРНК. Следовательно, в результате однонуклеотидной замены наступает изменение транскрипционного соотношения рРНК и мРНК и снижение эффективности трансляции. На втором месте по частоте стоит мутация Т на С в 3271-м положении мтДНК, приводящая к развитию синдрома MELAS.

Лечение синдрома пока не известно



Синдром NARP (*Neurogenic weakness, Ataxia, Retinitis Pigmentosa*, синдром нейропатии, атаксии, пигментного ретинита) впервые описан в 1990 г. Наследуется по материнскому типу.

В основе заболевания лежит точечная мутация в локусе 8993 мтДНК, относящаяся к классу мисценс-мутаций, когда происходит замена лейцина на аргинин в субъединице шестой митохондриальной АТФазы. Часто выявляют корреляцию между тяжестью клинических проявлений болезни и количеством аномальных мтДНК (уровнем гетероплазии).



Клинические признаки включают основные симптомы: нейропатию, атаксию, пигментный ретинит. Часто у детей наблюдают задержку нервно-психического развития, спастичность, прогрессирующую деменцию. Однако время манифестации заболевания значительно варьирует (ранний и поздний дебют). Тяжесть колеблется от злокачественных до доброкачественных форм. Течение прогрессирующее.

По данным лабораторных исследований нередко обнаруживают лактат-ацидоз, однако его может и не быть. При морфологическом исследовании мышц иногда встречается феномен «рваных» красных волокон.

Специфического лечения для лечения синдрома NARP не разработано.

Синдром MERRF (*Myoclonic Epilepsy with Ragged-Red Fibers*, миоклонус-эпилепсия, «рваные» красные волокна) впервые описан в 1980 году. В последующем заболевание выделили в самостоятельную нозологию.

Синдром обусловлен точечными мутациями в гене лизиновой *mРНК* в локусе 8344 и 8356. В результате мутации 8344 снижается аминоацилирование *mРНК* до 35-50%, уменьшается её содержание и происходит преждевременное завершение трансляции на митохондриальных рибосомах. Эта мутация неспецифичная, её могут определить при других формах поражения нервной системы .



Заболевание отличается выраженным клиническим полиморфизмом, включая семейный, и носит прогрессирующий характер. Возраст манифестации значительно варьирует от 3 до 65 лет. Заболевание начинается с повышенной утомляемости при физической нагрузке, появления болей в икроножных мышцах, снижения процессов запоминания и внимания. В развёрнутой стадии развивается миоклонус-эпилепсия, в том числе атаксия и деменция. Тяжесть заболевания и степень прогрессирования отличаются разнообразием даже в пределах одной семьи.



Основные критерии синдрома MERRF:

- 1.митохондриальный тип наследования;
- 2.широкий возрастной диапазон манифестации болезни (3-65 лет);
- 3.сочетание симптомов миоклонуса, атаксии, деменции и нейросенсорной глухоты, 4.атрофии зрительного нерва и нарушений глубокой чувствительности;
- 5.прогрессирующее течение заболевания;
- 6.лактат-ацидоз;
- 7.характерные ЭЭГ-изменения (комплексы «полиспайк-волна»);
- 8.характерные морфологические изменения мышц (в биоптатах скелетных мышц выявляются «рваные» красные волокна).

Лечение синдрома MERRF направлено на коррекцию нарушений энергетического обмена, уменьшение степени лактат-ацидоза, предупреждение повреждений мембран митохондрий свободными радикалами кислорода. С этой целью назначают рибофлавин, никотинамид, цитохром С, коэнзим Q-10, противосудорожные препараты (производные вальпроевой кислоты, клоназепам и др.).

Синдром мионеврогастроинтестинальной невропатии (MNGIE).

Заболевание обусловлено мутациями гена TP, кодирующего тимидин фосфорилазу (TYMP; MIM *131222).

Критериями диагноза MNGIE являются: тяжелые нарушения моторики желудочно-кишечного тракта, задержка физического развития вплоть до кахексии, птоз и наружная офтальмоплегия, сенсомоторная полиневропатия. Возраст начала варьирует от 5 месяцев до 45 лет, как правило, первые симптомы проявляются до 20 лет. Примерно у половины пациентов начальными симптомами являются признаки поражения желудочно-кишечного тракта. Желудочно-кишечные расстройства являются ведущими в клинической картине и включают: урчание в животе, абдоминальные боли, неустойчивый стул, быструю насыщаемость, тошноту, рвоту, симптомы кишечной непроходимости, дисфагию. Неврологические расстройства характеризуются мотосенсорной полиневропатией с нарушением поверхностной чувствительности по типу "перчаток" и "носков", снижением силы в дистальных отделах конечностей. В 50% случаев отмечается нейросенсорная тугоухость. Редко наблюдаются пигментная дегенерация сетчатки и интеллектуальные нарушения.

При ЭНМГ выявляют признаки аксональной демиелинизирующей полиневропатии. У большинства пациентов в цереброспинальной жидкости обнаруживают плеоцитоз. При МРТ головного мозга выявляют признаки диффузной лейкоэнцефалопатии. В плазме крови выявляют повышение концентрации тимидина и деоксиуридина. Активность тимидин фосфорилазы в лейкоцитах крови снижена и составляет менее 10% от нормы. Также возможно проведение ДНК-диагностики.

Специфического лечения не разработано. Проводится симптоматическая посиндромная терапия

Синдром Вольфрама (синдром DIDMOAD - *Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Optic Atrophy, Deafness*, OMIM 598500) описан впервые *D.J. Wolfram* и *H.P. Wagener* в 1938 г. как сочетание ювенильного сахарного диабета и оптической атрофии, которое в последующем было дополнено несахарным диабетом и тугоухостью.

Синдром отличается генетической гетерогенностью. Наследуется аутосомно-рецессивно. Ген локализован на хромосоме 4p. Патология связана с нарушением коммуникации ядерного и митохондриального геномов. В мышцах и лимфоцитах 60% больных имеют точечные мутации мтДНК, которые встречаются при нейро-оптической атрофии Лебера. Иногда синдром связан с наличием крупной митохондриальной делеции.



Симптомы синдрома Вольфрама. Заболевание развивается в раннем детском возрасте (1-8 лет). Начинается оно с появления симптомов сахарного диабета. При этом формируется ювенильный (неаутоиммунный) сахарный диабет в сочетании с атрофией зрительных нервов. В последующем развивается несхарный диабет центрального генеза (дефицит вазопрессина, наблюдается у 70% больных) и тугоухость (у 60%), которая присоединяется после 10-летнего возраста. Вначале происходит снижение слуха на высоких частотах. Заболевание носит прогрессирующий характер.

У половины больных присоединяется неврологическая симптоматика: миоклонус, судороги, атаксия, дизартрия, нистагм. Иногда развиваются anosmia, инсульты, пигментный ретинит, анемия, нейтропения, тромбоцитопения.

При УЗИ почек у 50% выявляют аномалии мочевой системы (гидронефроз, дилатацию мочеточников). По данным МРТ обнаруживают атрофию ствола мозга и мозжечка. Нередко отмечают изменения ЭЭГ и электроретинограммы. При морфологическом исследовании биоптатов мышц феномен RRF часто не определяют. Характерно снижение уровня глутаматдегидрогеназы. Уровень активности ферментов дыхательной цепи в пределах нормы.

Основной составляющей лечебной тактики пациентов с данным прогрессирующим заболеванием является поддержка семей и обучение детей практическим навыкам, если у них сохраняется приемлимая острота зрения, а также коррекция атонии мочевого пузыря, с целью предотвращения развития гидронефроза и ХПН.



Синдром Кернса-Сейра - это заболевание впервые описано в 1958 г. Большинство случаев обусловлено крупными делениями мтДНК. Крайне редко встречаются дупликации или точечные мутации.

Большинство случаев синдрома Кернса-Сейра - спорадические, что можно объяснить высокой скоростью мутирования митохондриального генома. Предполагают, что делеции наиболее часто возникают в митохондриях соматических клеток в период раннего эмбрионального развития. Почти в 50% случаев больные имеют наряду с этой мутацией дупликацию D-петли, унаследованную от матери. Аномально слившиеся в результате делеции гены могут транскрибироваться, но не способны к трансляции и, следовательно, развивается дефицит кодируемых белков.



Заболевание манифестирует в возрасте 4-20 лет и включает триаду симптомов: офтальмоплегия с птозом верхнего века и ограничением движений глазных яблок; прогрессирующую слабость мышц проксимальных отделов конечностей; пигментную дегенерацию сетчатки.

По мере прогрессирования синдрома Кернса-Сейра присоединяются другие симптомы: поражения сердца (нарушение ритма, атриовентрикулярная блокада, расширение полости желудочков), органа слуха (нейросенсорная глухота), органа зрения (атрофия зрительного нерва), снижается интеллект. Больные умирают от сердечно-сосудистой недостаточности спустя 10-20 лет после начала заболевания. При лабораторном исследовании выявляют: лактат-ацидоз и повышение 3-гидроксипутирата в крови; при морфологическом исследовании биоптатов мышечной ткани обнаруживают феномен RRF («рваные» мышечные волокна).

Диагноз уточняют при молекулярно-генетическом исследовании и выявлении крупной делеции в мтДНК. Однако при анализе полученных данных необходимо принимать во внимание существование гетероплазии, в клетках периферической крови содержится лишь около 5% мутантной ДНК. Большую информацию можно получить при молекулярно-генетическом анализе биоптатов мышц, в которых содержится до 70% мутантной ДНК митохондрий.

В настоящее время лечения не существует.

Синдром Пирсона-Марроу.

Это заболевание, которое совсем не поддаётся лечению, начинает проявляться уже в первые недели после рождения, а смерть наступает на 2 – 3 году жизни.

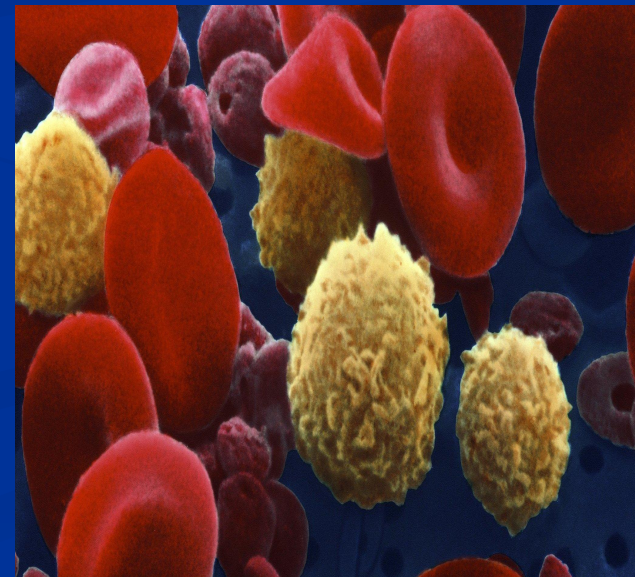
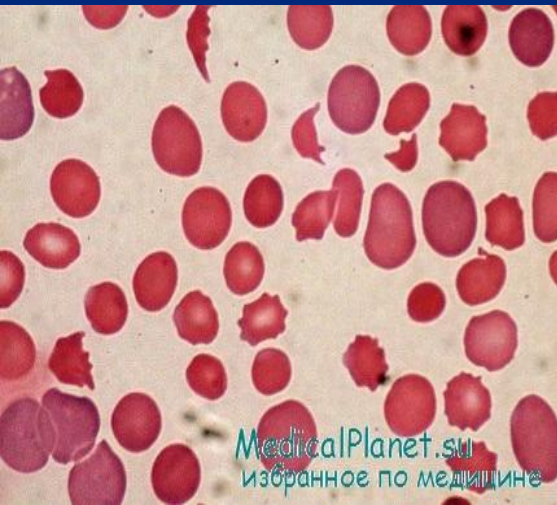
Впервые это заболевание было описано только в 1979 году. Сделал это некий Н. А. Пирсон. Этот человек практически не имел отношения к медицине, а вот описание этого синдрома сделал случайно, так как в его доме был такой ребёнок.

Заболевание дебютирует в первые дни и месяцы жизни ребёнка. При этом развиваются тяжёлая злокачественная сидеробластная анемия, иногда панцитопения (угнетение всех ростков костного мозга) и инсулинзависимый сахарный диабет, что связано с фиброзом поджелудочной железы. Ребёнок вял, сонлив, бледен. Характерны диарея, плохая прибавка в весе.

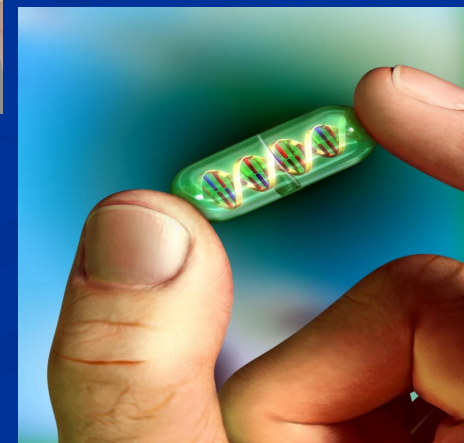
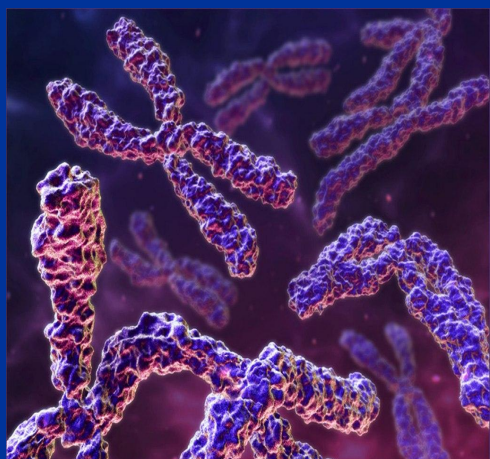
Обычно для постановки диагноза хватает только анализа крови, где выявляются сидеробласты и снижение всех клеток крови.

Проводится посимптомная терапия.

Большинство больных погибают в первые 2 года жизни. Однако у тех лиц, которые выжили благодаря частым и интенсивным гемотрансфузиям, спустя несколько лет развивается клиническая картина, напоминающая синдром Кернса-Сейра. Это происходит в результате увеличения содержания мутантной ДНК в мышечных и нервных клетках больного.



До настоящего времени эффективное лечение митохондриальных болезней остаётся нерешённой проблемой. Это связано с несколькими факторами: трудностями ранней диагностики, малой изученностью отдельных звеньев патогенеза болезней, редкостью некоторых форм патологии, тяжестью состояния больных в связи с мультисистемностью поражения, что затрудняет оценку проводимого лечения, отсутствием единого взгляда на критерии эффективности терапии.



Благодарю за внимание.

