

**Общая характеристика
митохондриальной патологии.
Клиника, диагностика, лечение**

Проф. кафедры Павлишин Г.А.

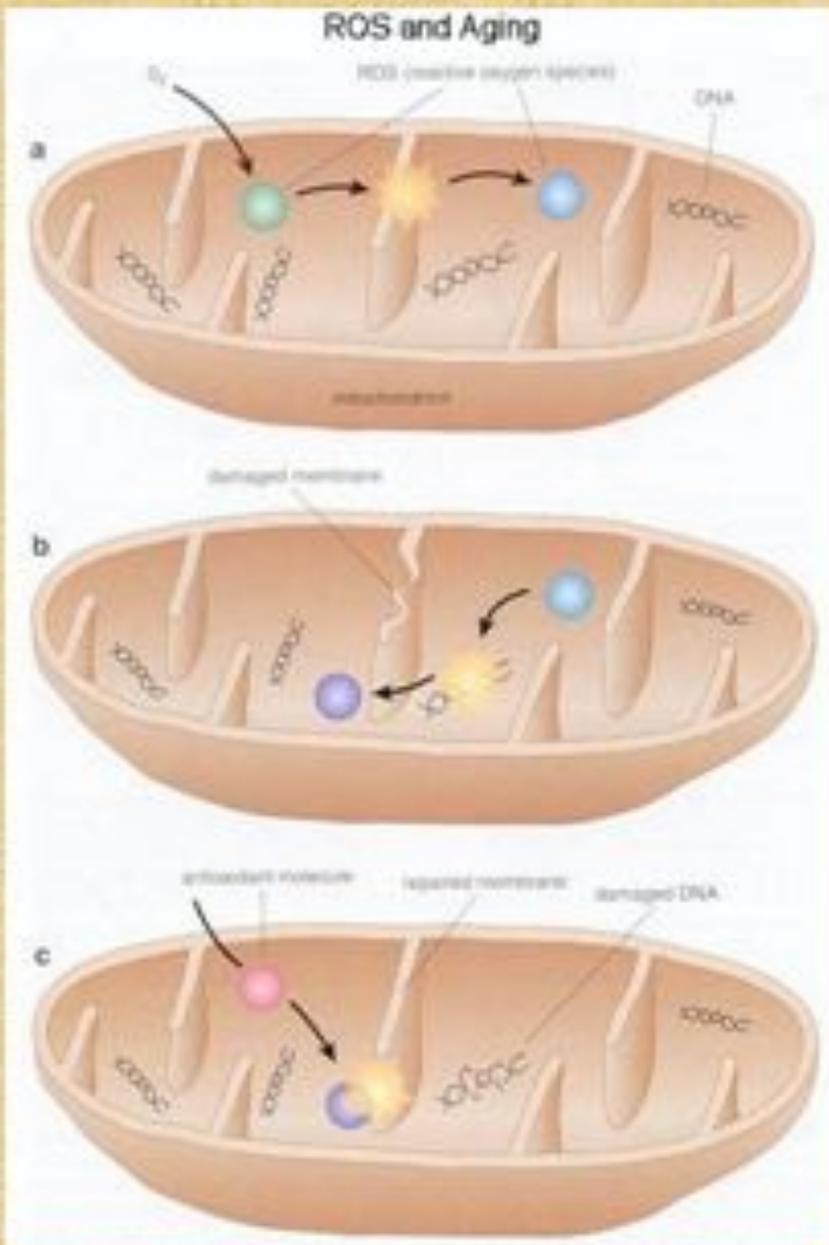
Митохондриальные заболевания



— группа наследственных заболеваний, связанных с дефектами в функционировании митохондрий, приводящими к нарушениям энергетических функций в клетках человека.

Электронно-микроскопическая фотография, показывающая митохондрии человека в поперечном сечении

ЭНЕРГИЯ



**Каждая клетка
организма –
митохондрии**

**Функция митохондрий –
производство энергии –
энергообеспечение**

**(процесс окислительного
фосфорилирования –
аккумуляция
внутриклеточной энергии);**

Схема строения митохондрии

Сложная структура митохондрии и наличие собственной кольцевой хромосомы, кодирующей некоторые компоненты митохондрии, усложняет выяснение причин митохондриальных заболеваний

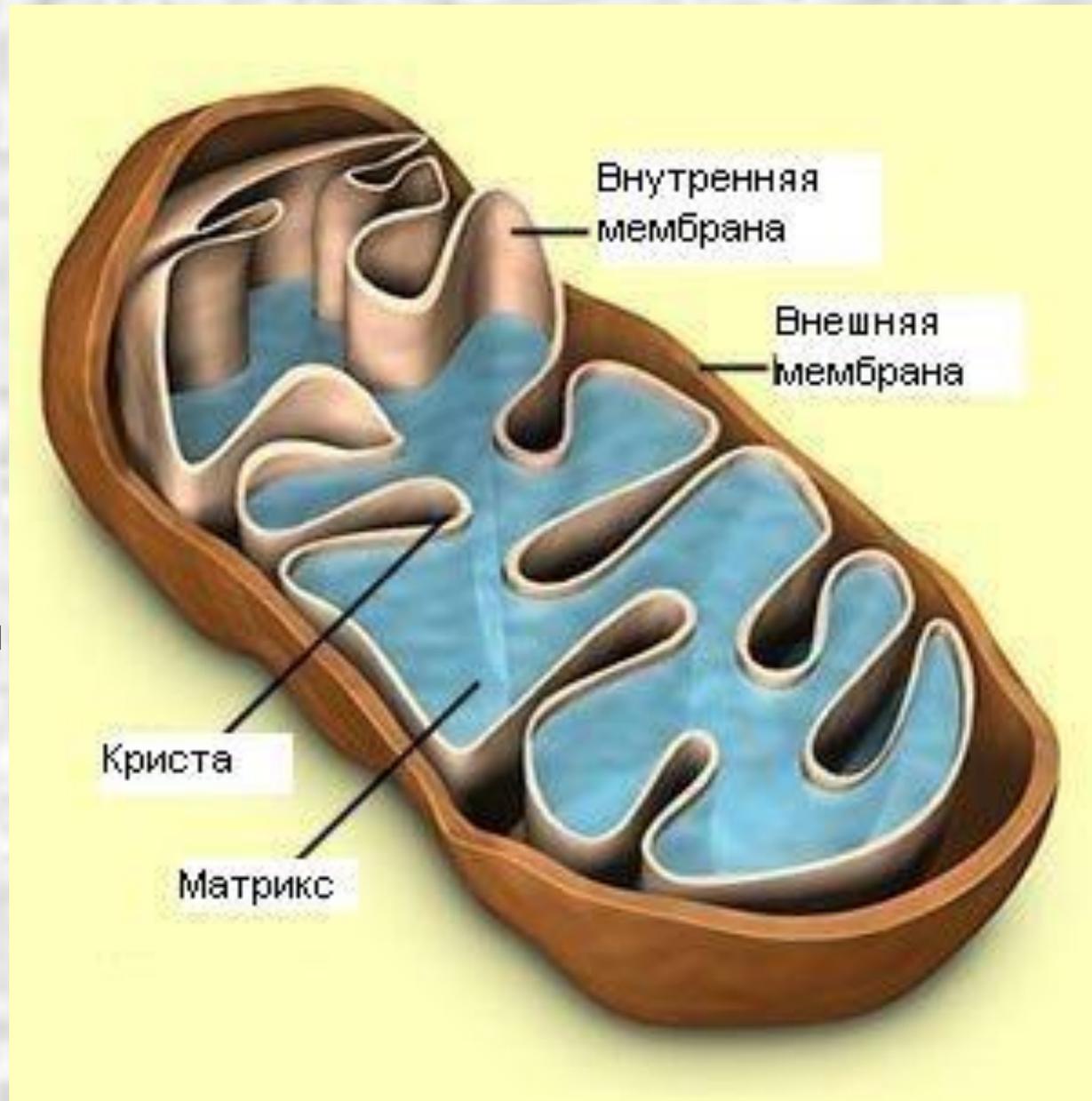


Схема строения митохондрии

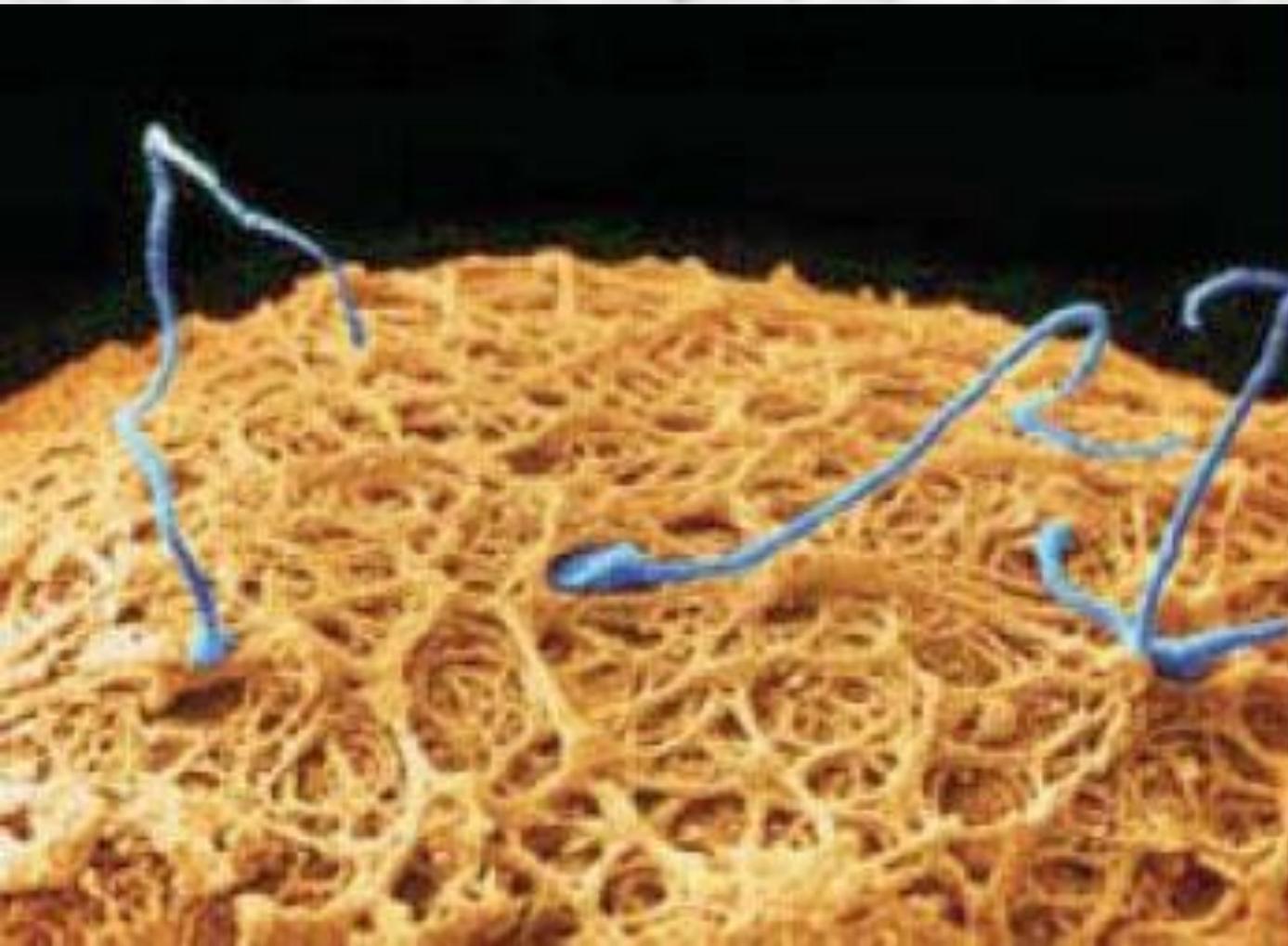
Митохондрии представляют собой окруженные двойной мембраной Митохондрии представляют собой окруженные двойной мембраной органеллы Митохондрии представляют собой окруженные двойной мембраной органеллы, специализирующиеся на синтезе АТФ Митохондрии представляют собой окруженные двойной мембраной органеллы, специализирующиеся на синтезе АТФ - путем транспорта электронов Митохондрии представляют собой окруженные двойной мембраной органеллы, специализирующиеся на синтезе АТФ - путем транспорта электронов и окислительного фосфорилирования.

В митохондриях имеется четыре субкомпартамента:

- митохондриальный матрикс
- внутренняя мембрана
- межмембранное пространство
- внешняя мембрана, обращенная к цитозолю.



Мутации, возникшие в митохондриальных генах, передаются в новые митохондрии при делении этих органелл. Человек с мутацией в митохондриальном гене несет смесь нормальной и мутантной ДНК, поэтому выраженность митохондриальных заболеваний у разных больных неодинаковая.



Все клетки нашего организма содержат митохондрии – крошечные "источники энергии". Митохондрия имеет собственное небольшое количество ДНК, синтезирующей белки, необходимые для выработки энергии клетки. Все митохондрии – копии 100000 тех, которые находятся в материнской яйцеклетке в момент зачатия. Сперма отца также содержит митохондрии, но они погибают, как только попадают в яйцеклетку. Митохондрии от матери передаются и дочери, и сыну, но только дочь может передать их своим детям. На фото: сперматозоид, проникающий в яйцеклетку.

Классификация наследственных заболеваний

- **Моногенные заболевания с менделевским типом наследования (Аутосомно-доминантные, аутосомно-рецессивные)**
- **Моногенные заболевания, сцепленные с полом (мутантный ген на X- или Y-хромосомах)**
- **Митохондриальные моногенные заболевания**
- **Болезни геномного импринтинга**
- **Болезни, вызванные экспансией tandemных повторов**
- **Хромосомные синдромы**
- **Сложные (мультифакториальные) заболевания**

Аутосомно-доминантное наследование

(Синдром Марфана, хорей Гентингтона)

- Заболевание проявляется у гетеро- и гомозигот по мутантному аллелю
- Мутантный аллель передается детям с вероятностью 50%
- Болезни характеризуются более мягкими проявлениями
- Эффект мутации условно описывается как “gain-of-function”

Аутосомно-рецессивное наследование

(Альбинизм, муковисцидоз)

- Заболевание проявляется только у гомозигот
- Если оба родителя гетерозиготны, то они здоровы, а вероятность передачи заболевания ребенку -- 25%
- Болезни характеризуются более тяжелыми проявлениями
- Эффект мутации описывается как “loss-of-function”

Митохондриальные заболевания обусловлены генетическими, структурными, биохимическими дефектами митохондрий, приводящими к нарушениям тканевого дыхания дыхания. Они передаются только по женской линии, к детям обоих полов, так как сперматозоиды дыхания. Они передаются только по женской линии, к детям обоих полов, так как сперматозоиды переносят половину геномной информации, а яйцеклетка — поставляет и вторую половину генома, и митохондрии.

Митохондропатии –

это гетерогенные наследственные заболевания, которые имеют

- особенный материнский тип наследования,

- тяжелое течение,

- характеризуется клиническим полиморфизмом.

Частота среди жителей Харькова - 1:150000, имеет тенденцию к росту в геометрической прогрессии

Митохондриальные заболевания

характеризуются *полиорганностью поражения*, проявляются *поражением скелетных мышц*, вовлечением в патологический процесс других органов и тканей (*мозга, сердца, печени, почек*) вариабельно, что приводит к гетерогенной клинической картине.

Митохондриальная дисфункция может быть не только причиной развития полиорганной патологии, но и проявляться преимущественным поражением миокарда.

Типы митохондриальных заболеваний:

- митохондриальная миопатия
- Сахарный диабет, сопровождающийся глухотой (DAD): это сочетание в раннем возрасте может быть вызвано митохондриальным заболеванием, но сахарный диабет и глухота могут быть вызваны как митохондриальными заболеваниями, так и иными причинами;
- наследственная оптическая нейропатия Лебера характеризующийся потерей зрения в раннем пубертатном периоде;
- синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (en:Wolff-Parkinson-White syndrome)
- рассеянный склероз - подобное заболевание;
- синдром Ли (Leigh) или подострая склеротическая энцефалопатия: после начала нормального постнатального развития организма болезнь обычно начинается в конце первого года жизни, но иногда проявляется у взрослых. Болезнь сопровождается быстрой потерей функций организма и характеризуется судорогами, нарушенным состоянием сознания, деменцией, остановкой дыхания

Типы митохондриальных заболеваний:

- «Нейропатия, атаксия, retinitis pigmentos и птоз»

en:Neuropathy, ataxia, retinitis pigmentosa, and ptosis (NARP): прогрессирующие симптомы нейропатии, атаксии, тунельное зрение и потеря зрения, птоз, деменция;

- Мышечнойрогенная гастроинтестинальная

энцефалопатия en:Myoneurogenic gastrointestinal encephalopathy (MNGIE): гастроинтестинальная псевдообструкция, нейропатия

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ МХЗ

- Синдромологический анализ
- клинико-генеалогический анализ
- анамнез жизни, заболевания
- осмотр глазного дна
- УЗИ внутренних органов
- ЭЭГ, РЭГ, эхо-ЭГ, КТ, МРТ
- Биохимические методы исследования (лактат, пируват, КФК, ЛФ, аланин)
- RRF-симптом при биопсии

ДИАГНОСТИКА МХЗ

- генеалогический,
- клинический,
- биохимический,
- морфологический (биопсия)
- генетический анализ.

Особенность МХЗ - могут проявляться неполностью (в клетке 100-1000 митохондрий, каждая из которых содержит по 2-19 копий мтДНК, и если в каких-то из них произошли мутации, то другие компенсируют функции дыхания);



Митохондриальное заболевание

Просеквенированный ген тРНК – лейцин.

Найдены мутации 3624A/G, 3705G/A



Митохондриальное заболевание

Просеквенуованный ген тРНК – лизин.

Найдены мутации 8836A/G (met/val), 8472C/T(pro/leu2), 8614T/C

СИНДРОМ ЛЕБЕРА (НЕЙРООФТАЛЬМОПАТИЯ) КРИТЕРИИ ДИАГНОЗА

- Материнский тип наследования
- Дебют с 11-30 лет
- Снижение остроты зрения;
- Неврологические, костно-суставные изменения
- Прогрессирующее течение
- микроангиопатия сетчатки

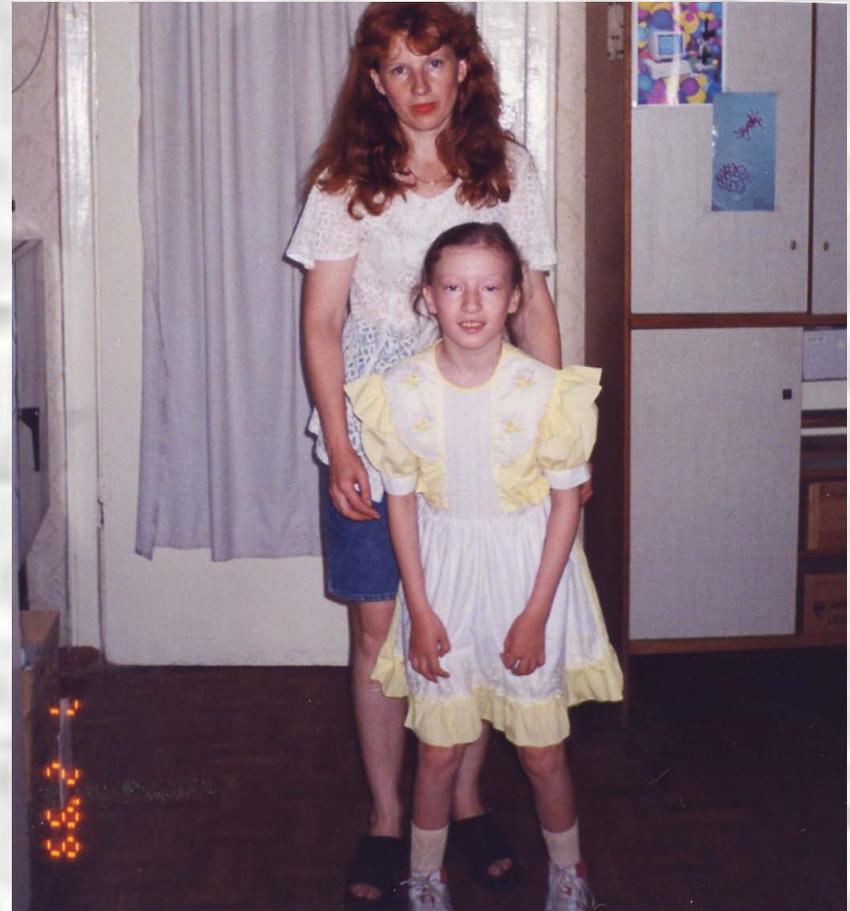


Митохондриальное заболевание

Проведен полный сиквенс мтДНК.

Найдены мутации 1888G/A, 2706A/G, 8697G/A, 8860G(thr/ala),
11251A/G, 11719G/A, 11812A/G, 14687A/G, 14766C/T, 14905G/A, 15326A/G,
15452C/A, 15607A/G, 15928G/A.

MELAS Синдром



Проведенный полный сиквенс мтДНК. Найдены мутации 14470Т/С, 14766С/Т, 15326А/Г.

Муковисцидоз (cystic fibrosis, “65 roses”)

Средняя встречаемость: 1:6,000 новорожденных

Основной механизм: увеличение вязкости секрета бронхов, кишечника, поджелудочной железы, семенников, придаточных пазух носа. Развивается воспаление, отёк слизистой, дальнейшее увеличение вязкости секрета. Существуют легочная (15-20%), кишечная (10%), смешанная (75-80%) формы заболевания

Белок: CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), 1480 остатков, транспорт ионов хлора и натрия через клеточную мембрану. Два АТФ-связывающих домена, два ТМ-домена, регуляторный домен



Муковисцидоз (cystic fibrosis, “65 roses”)

Частоты встречаемости мутаций
в CFTR у белых американцев:

Mutation	Frequency worldwide
$\Delta F508$	66.0%
G542X	2.4%
G551D	1.6%
N1303K	1.3%
W1282X	1.2%

Всего для CFTR известно ~1,400 различных мутаций, вызывающих муковисцидоз

Муковисцидоз (cystic fibrosis, “65 roses”)

- частое моногенное заболевание, обусловленное мутацией гена МВТР (муковисцидозного трансмембранного регулятора), характеризующееся поражением экзокринных желез жизненно важных органов и систем и имеющее обычно тяжелое течение и прогноз. Распространенность муковисцидоза (МВ) варьирует в зависимости от популяции. В большинстве стран Европы и Северной Америки МВ заболевают от 1:2000 до 1:4000 новорожденных

Клинические проявления, требующие дифференциальной диагностики для исключения муковисцидоза

- ***В грудном возрасте***
- Рецидивирующие или хронические респираторные симптомы, такие как кашель или одышка
- Рецидивирующая или хроническая пневмония
- Отставание в физическом развитии
- Неоформленный, обильный, маслянистый и зловонный стул
- Хроническая диарея
- Выпадение прямой кишки
- Затяжная неонатальная желтуха
- Солёный вкус кожи
- Тепловой удар или дегидратация при жаркой погоде
- Хроническая гипoeлектролитемия
- Данные семейного анамнеза о смерти детей на первом году жизни или наличие сибсов со сходными клиническими проявлениями
- Гипопротеинемия / отеки

Клинические проявления, требующие дифференциальной диагностики для исключения муковисцидоза

- *У детей дошкольного возраста*
- Стойкий кашель с или без гнойной мокроты
- Диагностически неясная рецидивирующая или хроническая одышка
- Отставание в весе и росте
- Выпадение прямой кишки
- Инвагинация
- Хроническая диарея
- Симптом "барабанных палочек"
- Кристаллы соли на коже
- Гипотоническая дегидратация
- Гипоэлектролитемия и метаболический алкалоз
- Гепатомегалия или диагностически неясное нарушение функции печени

Клинические проявления, требующие дифференциальной диагностики для исключения муковисцидоза

- ***У детей школьного возраста***
- Хронические респираторные симптомы неясной этиологии
- *Pseudomonas aeruginosa* в мокроте
- Хронический синусит
- Назальный полипоз
- Бронхоэктазы
- Симптом "барабанных палочек"
- Хроническая диарея
- Синдром дистальной интестинальной обструкции
- Панкреатит
- Выпадение прямой кишки
- Сахарный диабет в сочетании с респираторными симптомами
- Гепатомегалия
- Заболевание печени неясной этиологии

Клинические проявления, требующие дифференциальной диагностики для исключения муковисцидоза

У подростков и взрослых

Гнойное заболевание легких неясной этиологии

Симптом "барабанных палочек"

Панкреатит

Синдром дистальной интестинальной обструкции

Сахарный диабет в сочетании с респираторными
симптомами

Признаки цирроза печени и портальной гипертензии

Отставание в росте

Задержка полового развития

Стерильность с азооспермией у лиц мужского пола

Снижение фертильности у лиц женского пола

Диагностика муковисцидоза

- на основании типичных клинических проявлений заболевания
- подтверждается высоким уровнем натрия и хлора в секрете потовых желез (потова́я проба). У здоровых детей концентрации натрия и хлора в секрете потовых желез не превышают 40 ммоль/л.
- Концентрации иммунореактивного трипсина (ИРТ) в крови новорожденных, страдающих МВ, в 5-10 раз превосходят уровни ИРТ у здоровых детей этого возраста.
- копрологическое исследование - стеаторея. Наиболее информативным – тест на определение эластазы-1 в кале (недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы).
- **Пренатальная диагностика - ДНК-диагностика**

Терапия

- Лечение МВ - трудная задача, требующая больших моральных и физических сил, времени и значительных материальных затрат.
- Лечебная физкультура (физиотерапия, кинезитерапия)
- Муколитическая терапия
- Антимикробная терапия
- Ферментотерапия препаратами поджелудочной железы
- Витаминотерапия
- Диетотерапия
- Лечение осложнений МВ

Терапия респираторной обструкции:

кинезитерапию, физические упражнения, бронхорасширяющие средства, муколитики

- **Кинезитерапия** - применение физических методов удаления мокроты
- лечебная физкультура (ЛФК) или кинезитерапия, основная цель - очищение бронхиального дерева от вязкой мокроты, блокирующей бронхи и предрасполагающей к инфекционному поражению легких.
- методики кинезитерапии: постуральный дренаж, перкуссия и вибрация грудной клетки (клопфмассаж), активный цикл дыхания и аутогенный дренаж.