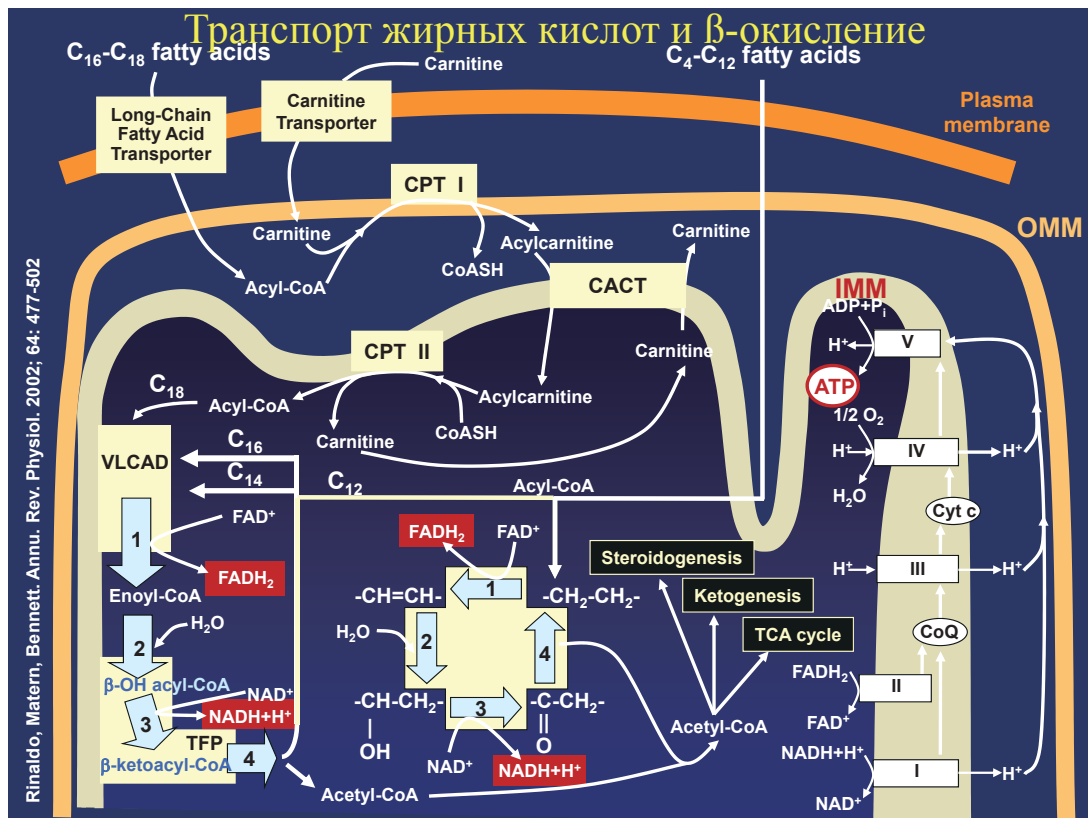


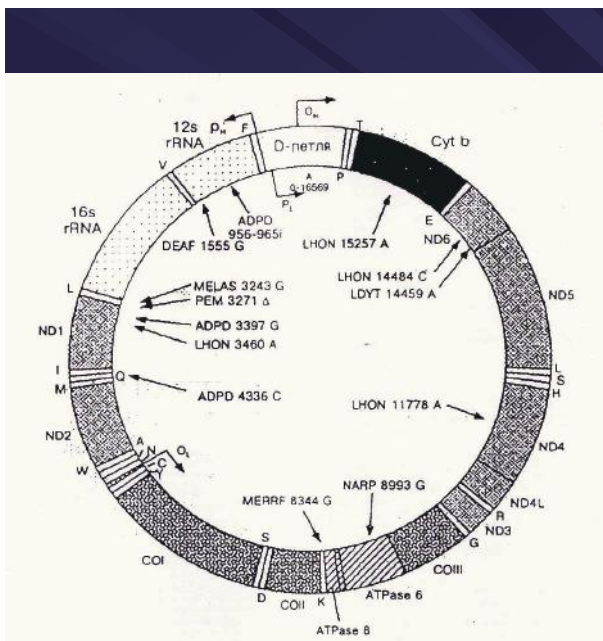
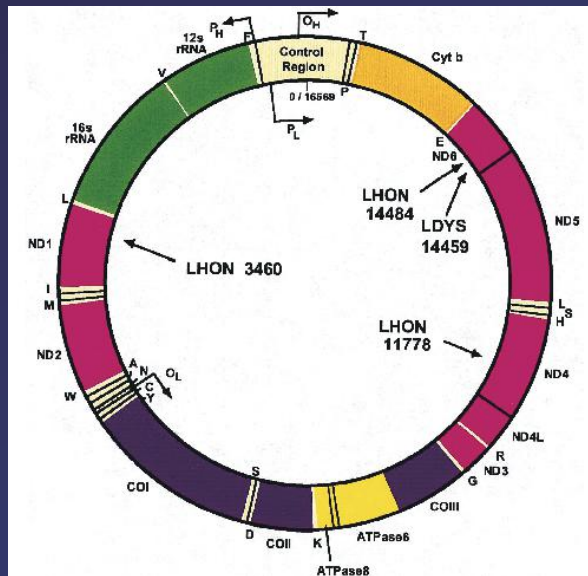
Митохондриальні хвороби

Ю.Б. Гречанина

Український інститут клінічної
генетики ХНМУ



Митохондриальна ДНК



ADPD - Болезнь Альцгеймера / болезнь Паркинсона;
DEAF - нейросенсорная глухота;
LHON - наследственная нейроофтальмопатия Лебера;
LDYT - LHON и дистония;
MELAS (митохондриальная миопатия, энцефалопатия, лактат-ацидоз и судороги);
MERRF - миоклональная эпилепсия в сочетании с "рванными" красными мышечными волокнами;
NARP - нейропатия, атаксия и пигментный ретинит;
PEM - летальная прогрессирующая энцефалопатия

- **Митохондриальные болезни** - гетерогенная группа заболеваний, обусловленных генетическими, структурными, биохимическими дефектами митохондрий и нарушением тканевого дыхания

Диагностика митохондриальных нарушений

Миопатический синдром

- Мышечная слабость, гипотония и атрофия
- Миалгии
- Снижение толерантности к физическим нагрузкам

Поражение центральной и периферической нервной системы

- Респираторный дистресс-синдром
- Нарушение психомоторного развития
- Судороги
- Атаксия
- Пирамидные расстройства
- Нарушение со стороны глазодвигателей (наружная офтальмоплегия, птоз и пр.)
- Полиневропатия

Поражение печени

- Прогрессирующая гепатомегалия
- Фиброз печени
- Явления печеночной недостаточности

Поражение сердца

- Гипертрофическая кардиомиопатия

Поражение почек

- Триада Фанкони (фосфатурия, глюкозурия, аминоацидурия)

Эндокринные нарушения

- Задержка роста
- Гипогликемия

Поражение слуха

- Нейросенсорная глухота

Поражение зрения

- Атрофия зрительных нервов
- Пигментная дегенерация сетчатки
- Катаракта

Нарушения

желудочно-кишечного тракта

- Повторная рвота
- Диарея

Данные морфологических исследований, свидетельствующие о грубой патологии митохондрий

- Пролиферация митохондрий
- Полиморфизм митохондрий с нарушением формы и размеров, дезорганизация крист
- Скопления аномальных митохондрий под сарколеммой
- Паракристаллические включения в митохондрии
- Наличие межфибриллярных вакуолей

Синдром Кернса-Сейра

- Заболевания проявляется в возрасте 4-18 лет
- Прогрессирующая наружная офтальмоплегия
- Пигментный ретинит
- Атаксия, интенционный тремор
- Атриовентрикулярная блокада сердца
- Повышение уровня белка в цереброспинальной жидкости более 1 г/л
- "Рваные" красные волокна в биоптатах скелетных мышц

Наследственная атрофия зрительных нервов Лебера

- Материнский тип наследования
- Дебют заболевания в возрасте 20-30 лет
- Острое или подострое снижение остроты зрения на один или оба глаза
- Сочетание с неврологическими и костно-суставными нарушениями
- Микроангиопатия сетчатки
- Прогрессирующее течение с возможностью ремиссии или восстановления остроты зрения

Синдром NARF (невропатия, атаксия, пигментный ретинит)

- Материнский тип наследования
- Сочетание невропатии, атаксии и пигментного ретинита
- Задержка психомоторного развития
- Деменция
- Наличие "рваных" красных волокон в биоптатах мышечной ткани

Синдром MERRF (миоклонус-эпилепсия, "рваные" красные волокна)

- Материнский тип наследования
- Дебют заболевания в возрасте 3-65 лет
- Миоклоническая эпилепсия, атаксия, деменция в сочетании с нейросенсорной глухотой, атрофией зрительных нервов и нарушениями глубокой чувствительности
- Лактат-ацидоз
- При проведении ЭЭГ обследования выявляются генерализованные эпилептические комплексы "полиспайк-медленная волна"
- "Рваные" красные волокна в биоптатах скелетных мышц
- Прогрессирующее течение

Синдром MELAS (митохондриальна энцефаломиопатія, лактат-ацидоз, інсультopodobні епізоди)

- Материнський тип успадкування
- Дебют захворювання в віці до 40 років
- Непереносимість фізичних навантажень
- Мигренеподобні головні болі з тошнотой і блювотою
- Інсультopodobні епізоди
- Судороги
- Лактат-ацидоз
- "Рвані" червоні волокна в біоптатах м'язів
- Прогресуюче перебіг

Митохондриальні енцефалопатії

- **Синдром Лея** (підостра некротизуюча енцефаломієлопатія)
Проявляється після 6 місяців життя наростаючою м'язовою гіпотонією, атаксією і нистагмом, пірамідними симптомами, офтальмоплегією і атрофією зрительних нервів. Часто відзначається приєднання кардіоміопатій і легкого метаболічного ацидоза.
- **Синдром Альперса** (прогресуюча склерозуюча полідистрофія)
Дегенерація сірого речовини мозку в поєднанні з циррозом печінки

Дефицит пируваткарбоксилазы

- Аутосомно-рецессивный тип наследования
- Дебют заболевания в неонатальном периоде
- Симптомокомплекс "вялого ребенка"
- Судороги, резистентные к терапии
- Высокие концентрации кетоновых тел в крови, гипераммониемия, гиперлизинемия
- Снижение активности пируваткарбоксилазы в скелетных мышцах

Дефицит пируватдегидрогеназы

В неонатальном периоде

- Черепно-лицевая дизморфия
- Судороги, резистентные к терапии
- Нарушение дыхания и сосания
- Симптомокомплекс "вялого ребенка"
- Дисгинезии мозга
- Выраженный ацидоз с высоким содержанием лактата и пирувата
- Снижение активности пируватдегидрогеназы

Дефицит пируватдегидрогеназы

На первом году жизни

- Микроцефалия
- Задержка психомоторного развития
- Атаксия
- Мышечная дистония
- Хореоатетоз
- Лактат-ацидоз с высоким содержанием пирувата
- Снижение активности пируватдегидрогеназы



Митохондриальная болезнь

Просеквенированный ген тРНК – лейцин.

Найдены мутации 3624A/G,3705G/A



Митохондриальная болезнь
Просеквенированный ген тРНК – лизин.
Найдены мутации 8836A/G (met/val), 8472C/T(pro/leu2), 8614T/C



Митохондриальная болезнь
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

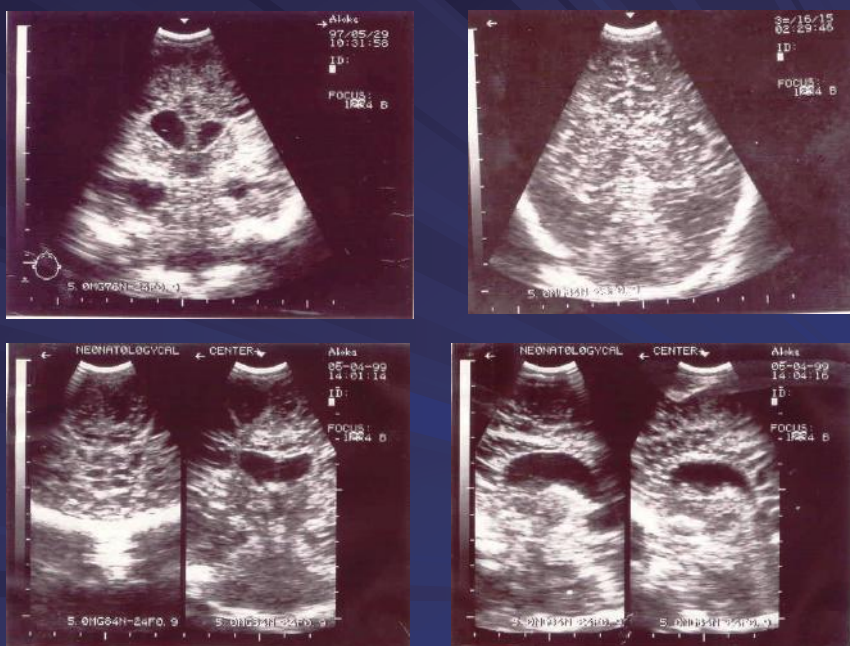


Проведен полный сиквенс мтДНК. Найдены мутации 14470T/C, 14766C/T, 15326A/G.

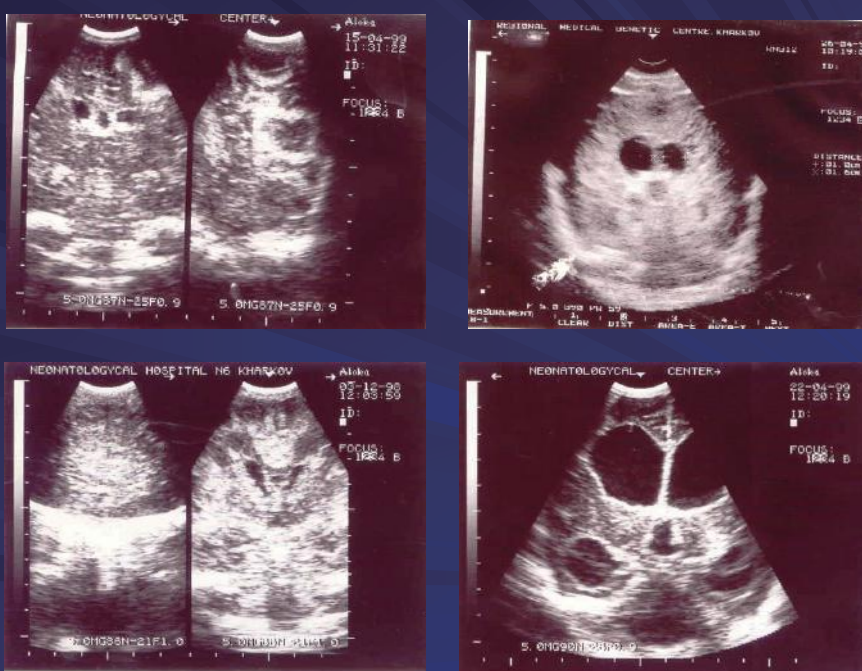
Нейросонограммы больных с НБО

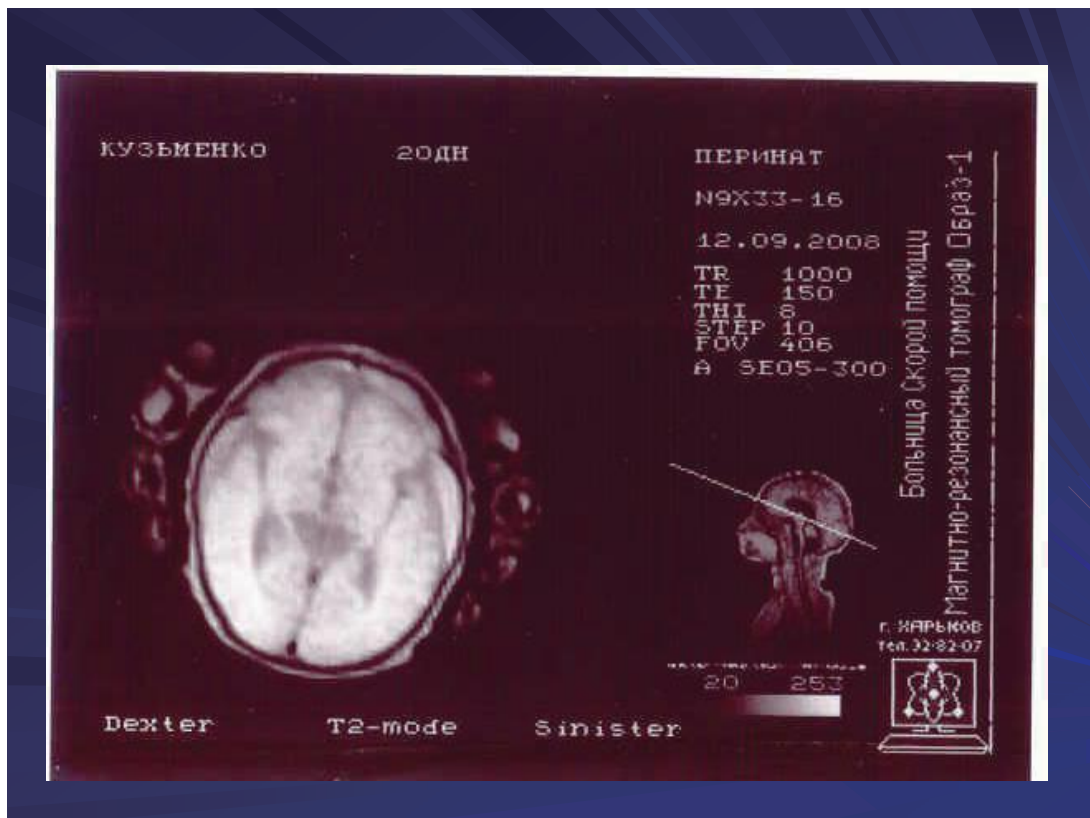
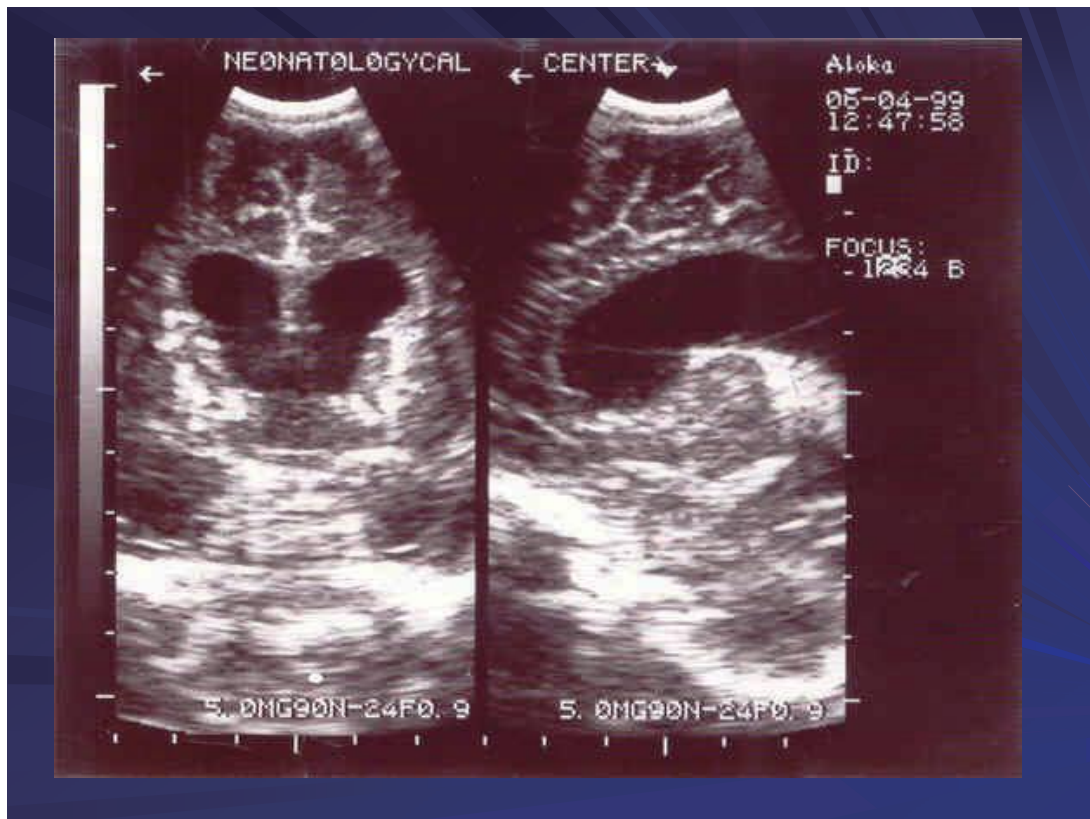


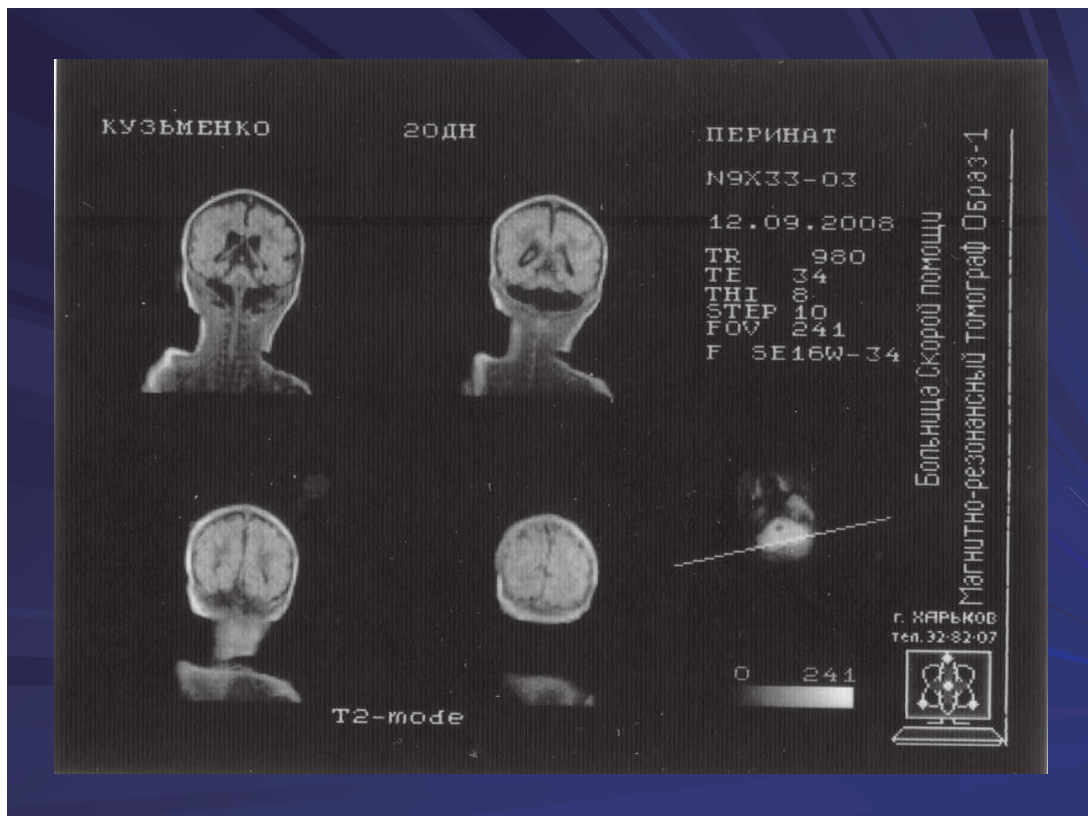
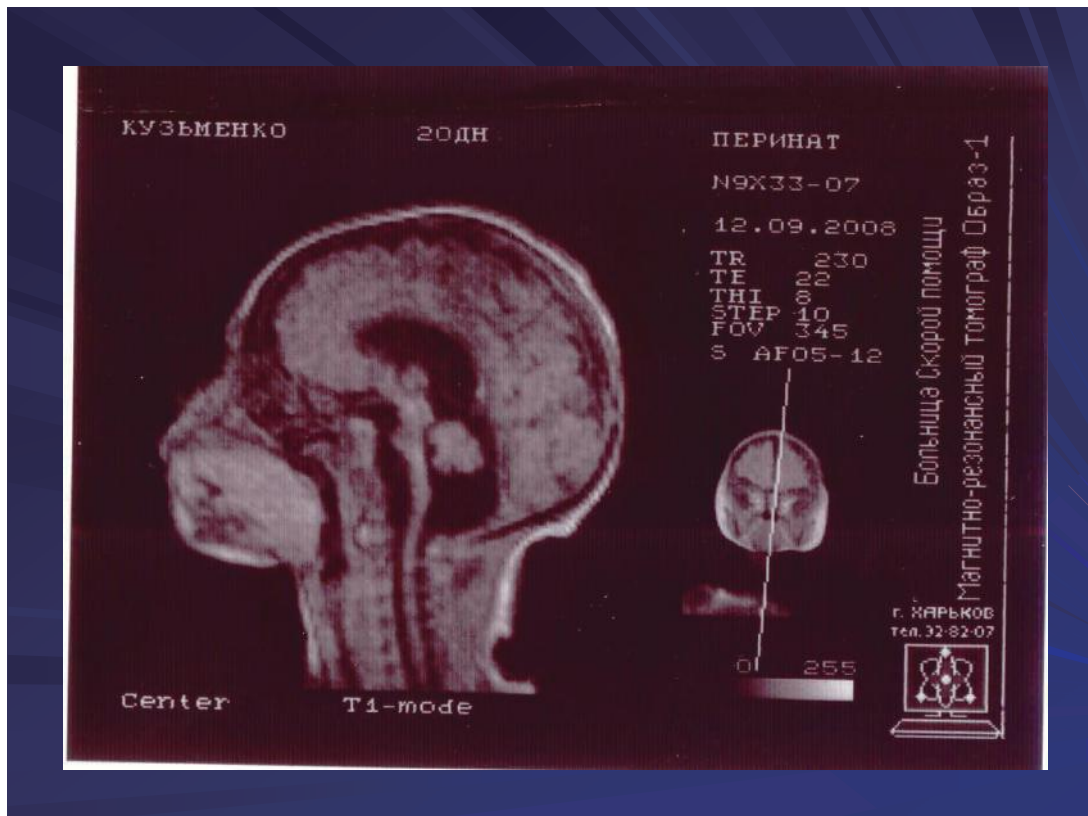
Нейросонограммы больных с НБО

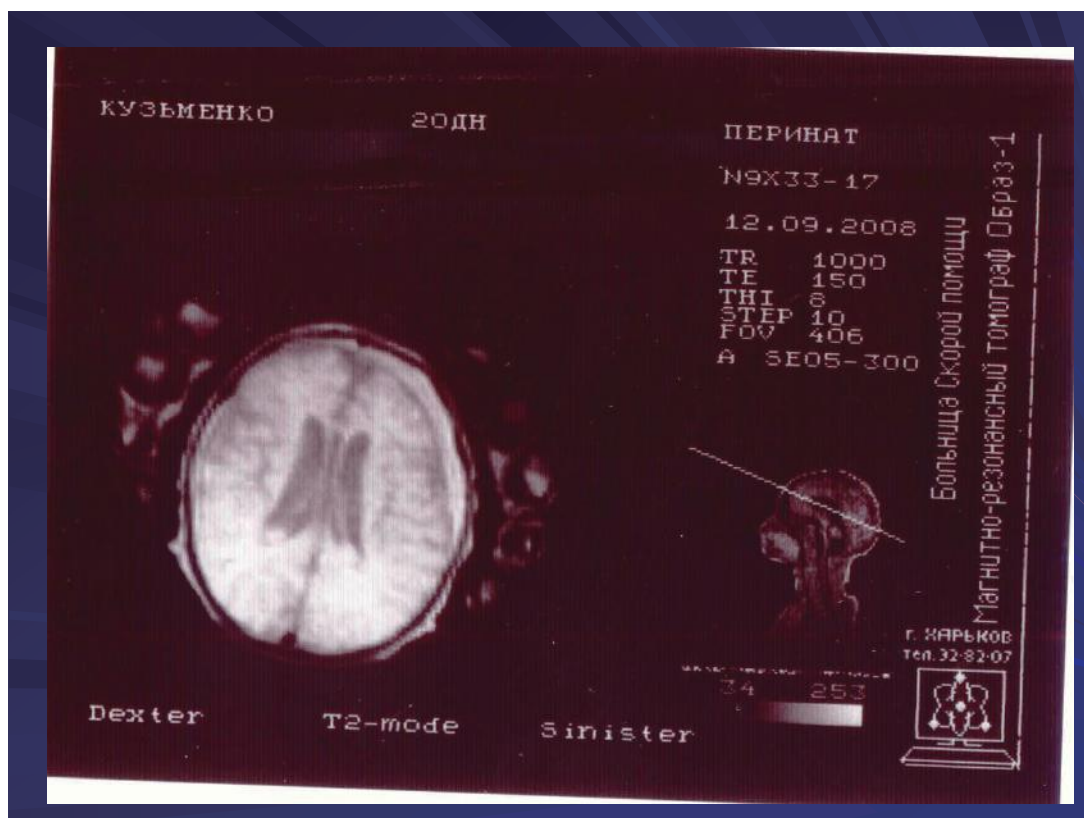


Нейросонограммы больных с НБО









Методы лечения митохондриальных заболеваний

Нозологическая форма/энзимный дефект	Основные рекомендуемые курсы терапии
Синдром Кернса-Сейра Хроническая прогрессирующая наружная офтальмоплегии	Диета со сниженным содержанием углеводов (до 10г/кг) Коэнзим Q ₁₀ 90 - 200 мг в сутки Цитохром С 4,0 в/м или в/в N 10 L-карнитин 50 мг/кг Димефосфон 30 мг/кг Витамин С до 2 г в сутки Витамин Е до 300 - 500 мг в сутки
Митохондриальная энцефаломиопатия, лактат-ацидоз, инсультподобные эпизоды (MELAS)	Диета со сниженным содержанием углеводов (до 10г/кг) Коэнзим Q ₁₀ 90 - 300 мг в сутки. Янтарная кислота 10 мг/кг Цитохром С 4,0 в/м или в/в N 10 Никотинамиддо 500 мг в сутки Рибофлавин 100 мг в сутки L-карнитин 50 - 75 мг/кг Димефосфон 30 мг/кг Витамин С до 2 г в сутки Витамин Е до 300 - 500 мг в сутки

Методы лечения митохондриальных заболеваний

Нозологическая форма/энзимный дефект	Основные рекомендуемые курсы терапии
Подострая некротизирующая энцефаломиопатия Лея/дефицит пируваткарбоксилазы Лактат-ацидоз/дефицит пируваткарбоксилазы	Кетогенная диета с повышенным содержанием жиров (до 75 % калорийности рациона) Биотин 10 мг в сутки Димефосфон 30 мг/кг
Фумаровая ацидурия	Диета, обогащенная углеводами; частое кормление Цитохром С 4,0 в/м или в/в N 10 Коэнзим Q ₁₀ 60 - 90 мг в сутки
а-Кетоглутаровая ацидурия	Тиамин 50 - 200 мг в сутки Липоевая кислота 100 - 500 мг в сутки Димефосфон 30 мг/кг
Синдром Барта	Коэнзим Q ₁₀ 90 - 200 мг в сутки Цитохром С 4,0 в/м или в/в N 10 Янтарная кислота 10 мг/кг L-карнитин до 100 мг/кг Димефосфон 30 мг/кг Витамин С до 1 г в сутки Витамин Е до 300 мг в сутки

Методы лечения митохондриальных заболеваний

Нозологическая форма/энзимный дефект	Основные рекомендуемые курсы терапии
Подострая некротизирующая энцефаломиопатия Лея/дефицит пируватдегидрогеназного комплекса Лактат-ацидоз/дефицит пируватдегидрогеназного комплекса	Кетогенная диета с повышенным содержанием жиров (до 75 % калорийности рациона) Тиамин 50 - 200 мг в сутки Липоевая кислота 100 - 500 мг в сутки Димефосфон 30 мг/кг
Глутаровая ацидурия II типа	Диета со сниженным содержанием жиров (15 % калорийности рациона) и белков (<20 %), повышенным содержанием углеводов (65-70 %) L-карнитин 100 мг/кг в сутки Рибофлавин до 150 мг в сутки
Дефицит ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с различной длиной цепи	Диета со сниженным содержанием жиров (15-20 % калорийности рациона) и повышенным содержанием углеводов (более 60 %), частое дробное питание L-карнитин до 100 мг/кг в сутки Рибофлавин 25 - 50 мг в сутки