

Задача №11

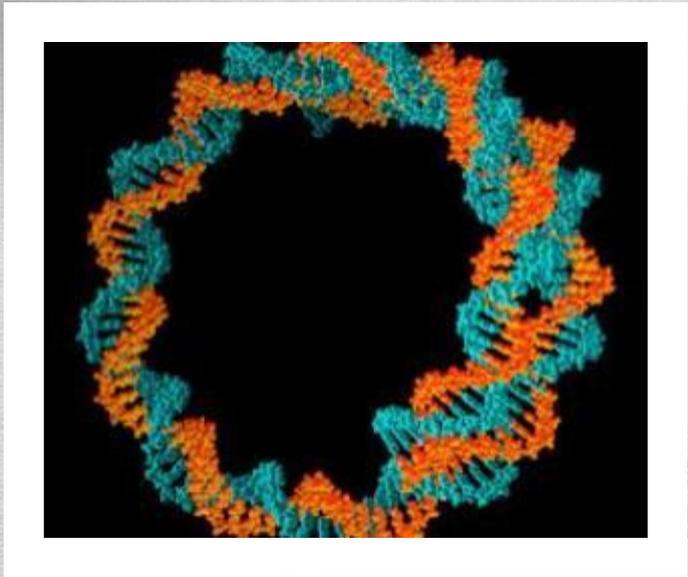
Самостоятельный геном



Команда: «Серотонин»

Автор решения:

Заварыка Д.А.

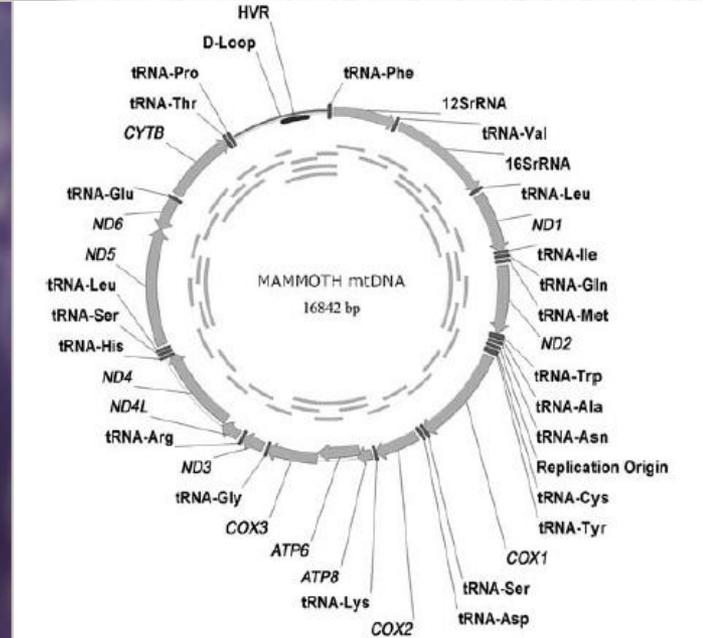
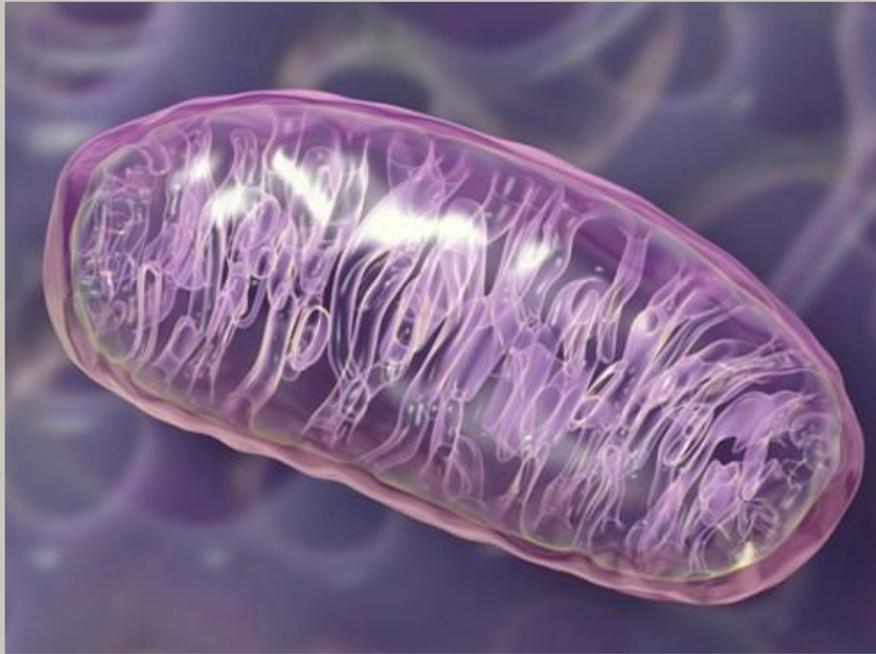


ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

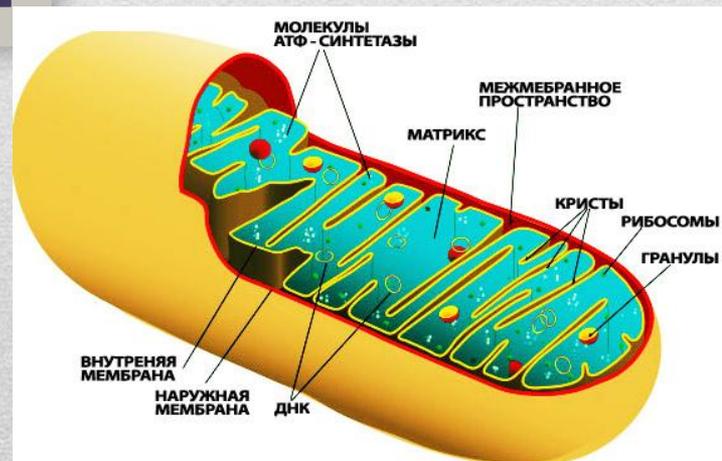
Цель: оценить возможности генетического исследования мтДНК для прогнозирования и ранней диагностики **MELAS** в пренатальный период.



Задача: Сформулировать критерии для прогнозирования и ранней диагностики **MELAS** в пренатальном периоде.



Коротко о Митохондриях



ОСОБЕННОСТИ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Полисистемность и полиорганность, «необъяснимость» сочетания симптомов со стороны органов, не связанных общностью происхождения

Нередкое наличие острых эпизодов в дебюте заболевания или в его развернутой стадии

Вариабельный возраст начала симптоматики (от 1-го до 7-го десятилетия)

Углубление симптоматики с возрастом

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ТРАКТОВКА

Поражение органов, имеющих близкий «порог» чувствительности к нарушению окислительного фосфорилирования

«Метаболический криз», связанный со срывом баланса между потребностями ткани в энергообеспечении и уровня аэробного дыхания

Вариабельность уровня мутантной мтДНК в разных тканях в различный момент времени

Наращение числа мутаций мтДНК и ослабление интенсивности окислительного фосфорилирования по мере старения

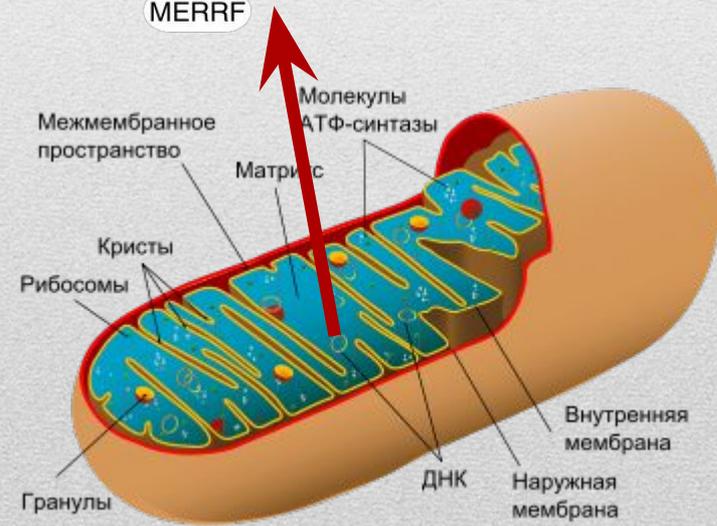
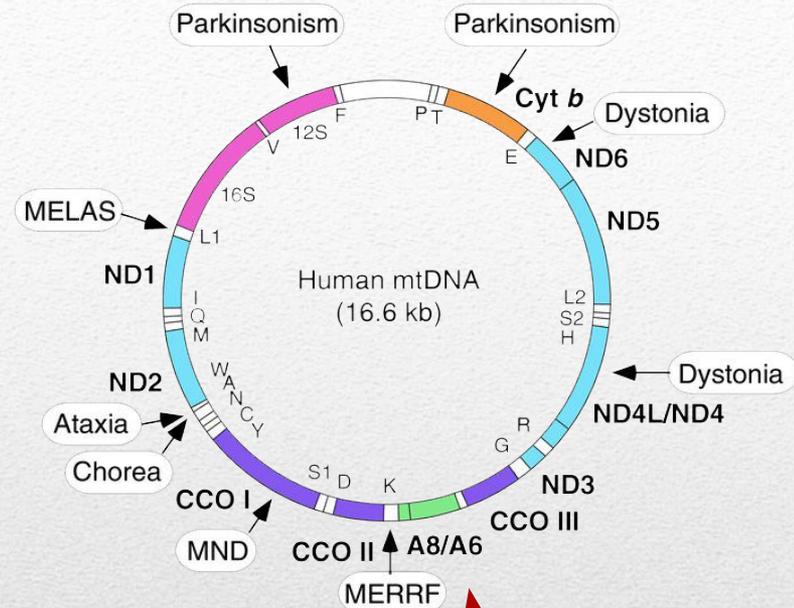
MELAS

англ. *Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes* — «митохондриальная энцефаломиопатия, лактатацидоз, инсультоподобные эпизоды»

Синдром MELAS

Заболевание связано с точечной мутацией митохондриальной ДНК, которая в 90% локализуется в гене, кодирующем синтез транспортной РНК - **лейцина**, что препятствует его включению в белки дыхательной цепи.

Как и при всех митохондриальных заболеваниях, диагностика синдрома MELAS представляет трудности, обусловленные значительным разнообразием клинической картины.

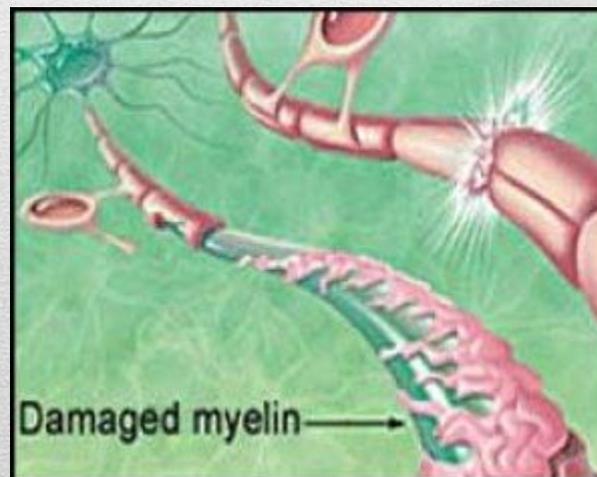




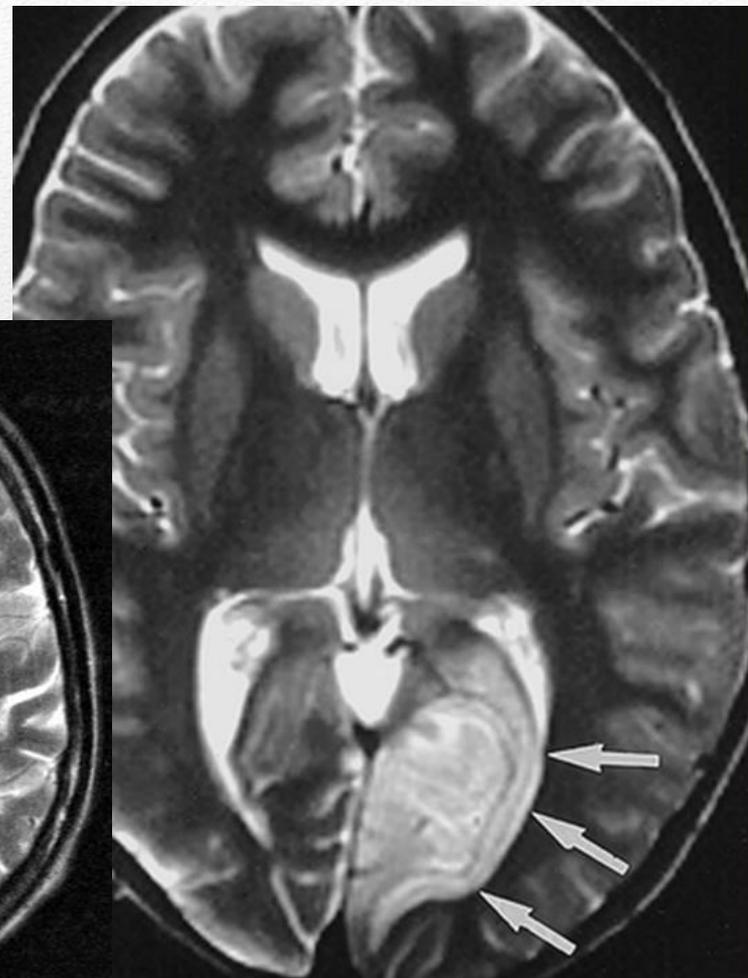
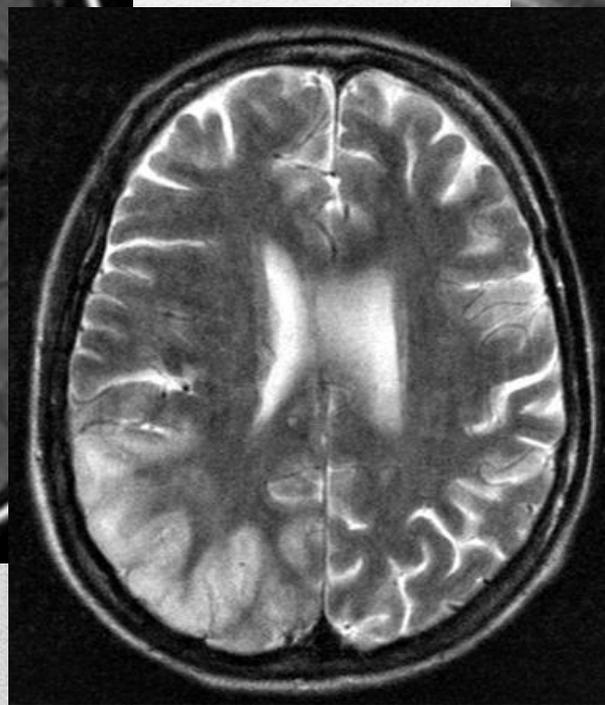
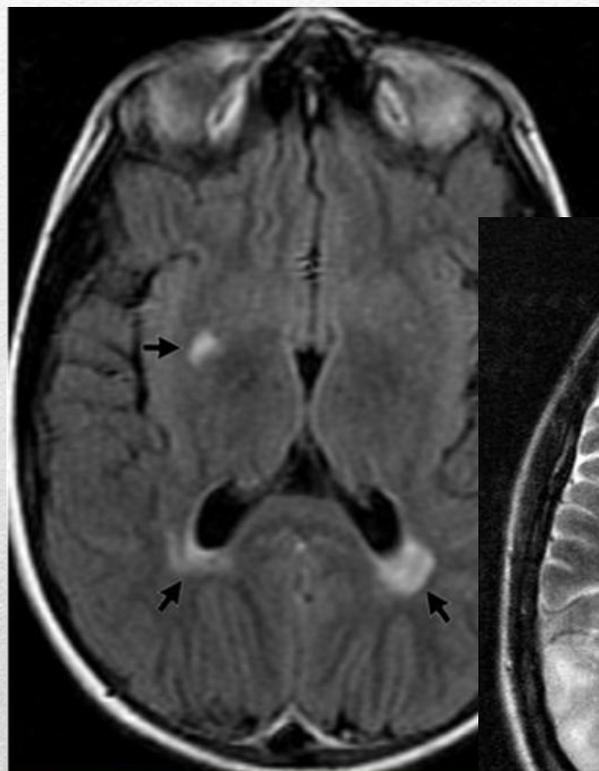
Нейропатологические изменения головного мозга включают гибель нейронов, демиелинизацию, пролиферацию астроцитов.

Инсультоподобные состояния никогда не являются следствием тромбоза, а возникают вследствие митохондриальной ангиопатии и не соответствуют локализации магистральных сосудов мозга

При аутопсии в стенках мозговых артериол и капилляров, в эндотелиальных и гладкомышечных клетках, выявлена **гиперпролиферация митохондрий** что и обуславливает **ангиопатию**.



Типичная локализация очагов, выявляемая при проведении КТ/МРТ головного мозга, - височная, теменная или затылочная область.



Диагностика заболевания



- установленная или подозреваемая наследственная болезнь в семье
- рождение ребенка с пороками развития
- повторные спонтанные аборт, мертворождения, бесплодие
- отставание детей в психическом и физическом развитии
- нарушение полового развития
- кровнородственные браки
- возможное воздействие тератогенов в первые 3 месяца беременности

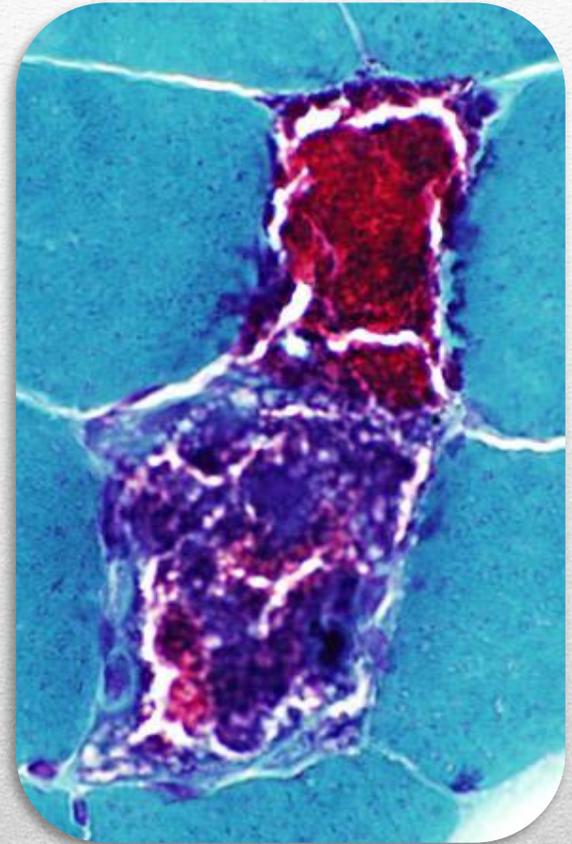
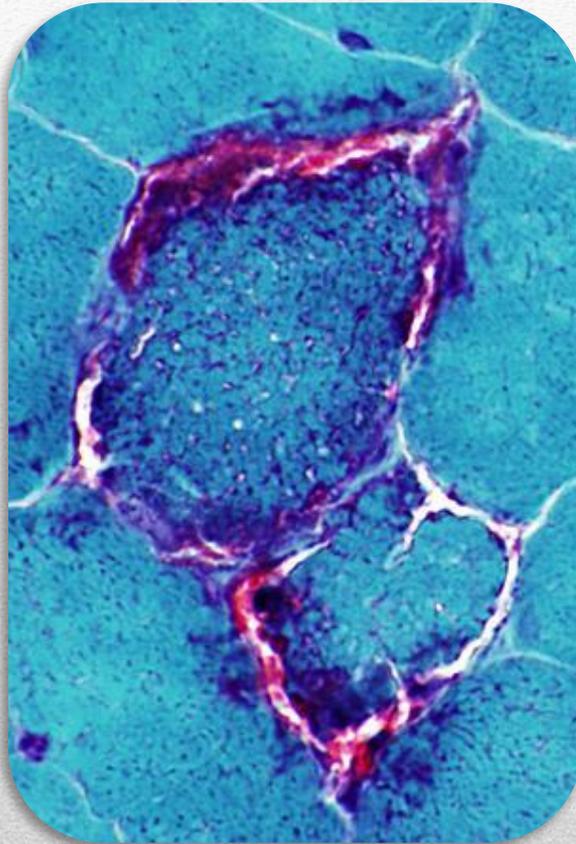
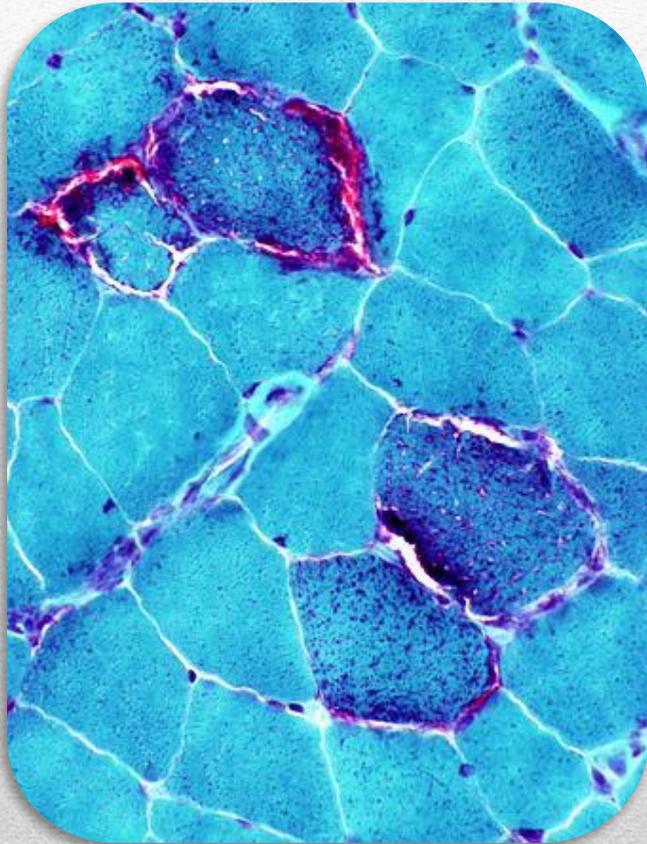
мультисистемное и полиорганное поражение

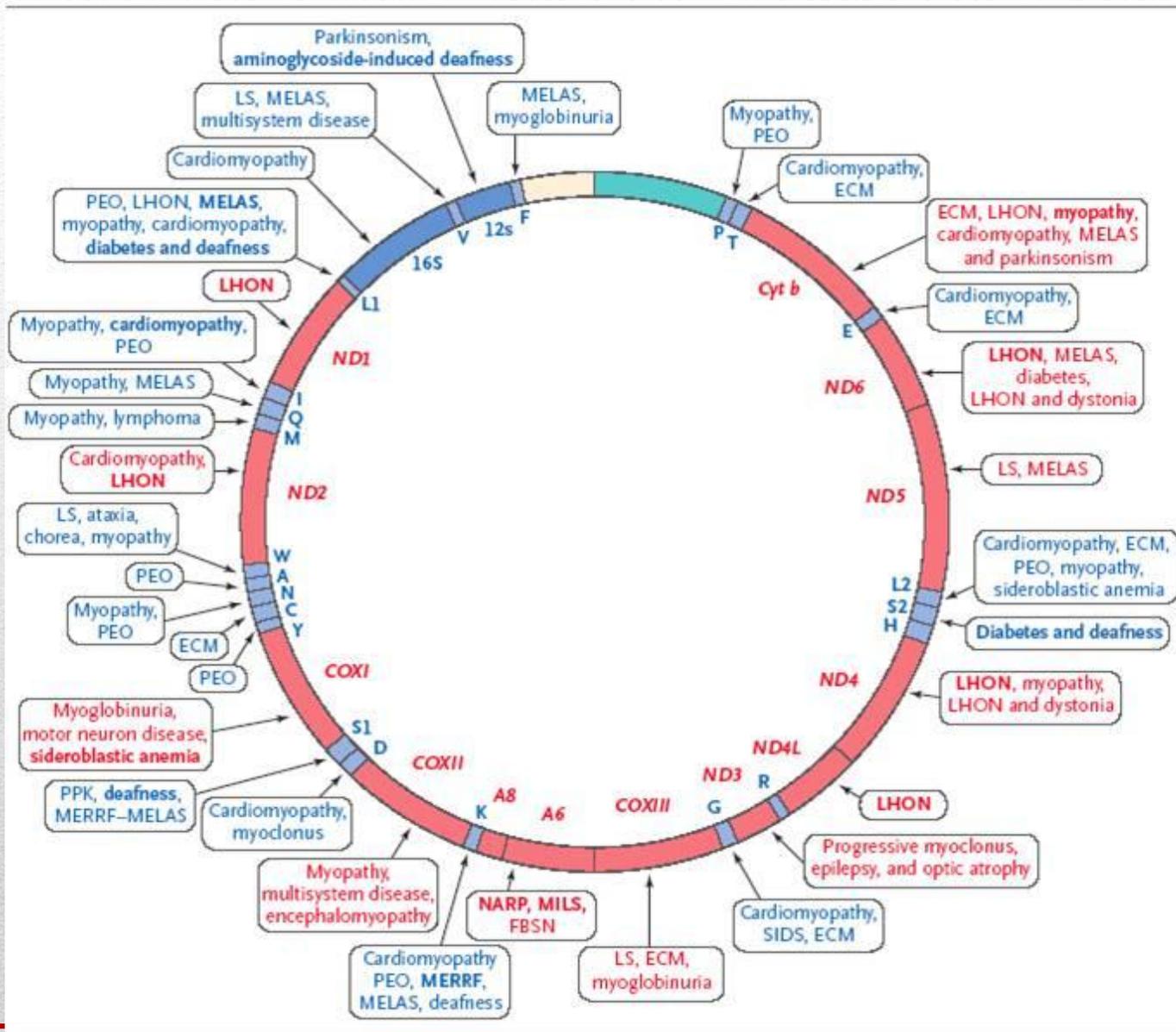


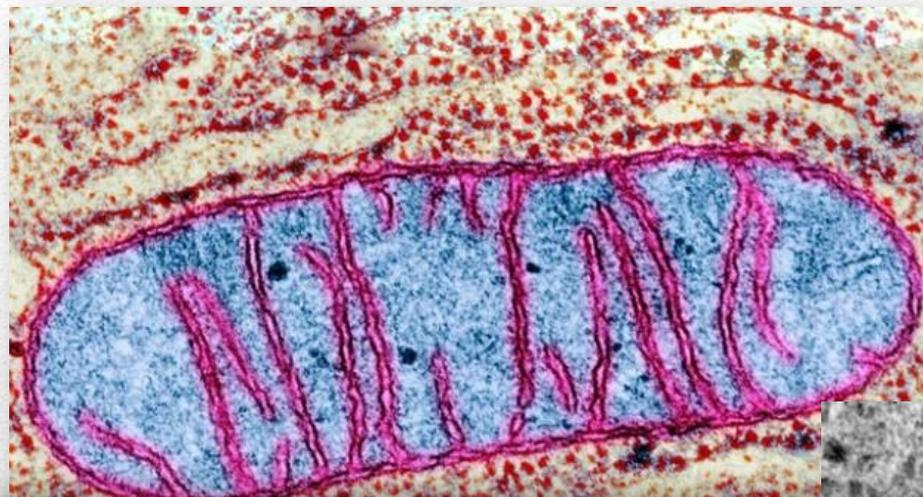
- кровь (лактат, глюкоза, КФК);
- моча (аминокислоты, органические кислоты);
- спинномозговая жидкость (лактат, белок);
- рентгенография черепа (петрификаты);
- ЭКГ, эхокардиография;
- ЭЭГ, ЭМГ, ЭНМГ;
- КТ, МРТ



«Рваные красные» волокна







Возможны аномалии формы и размеров, нарушение конфигурации крист, наличие паракристаллических включений и др.



Выявление группы риска

Основой выявления группы риска можно считать:

- 1. Обследование больного и постановка диагноза наследственного заболевания.**
2. Повышенные уровни жирных кислот в крови;
3. Гиперэкскрецию органических кислот с мочой;
4. Снижение уровня карнитина в крови;
5. Увеличение содержания миоглобина в биологических жидкостях;
6. Снижение активности митохондриальных ферментов в миоцитах и фибробластах.
7. Гиперкетонемию;
8. Гипогликемию;
9. Гипераммониемию;

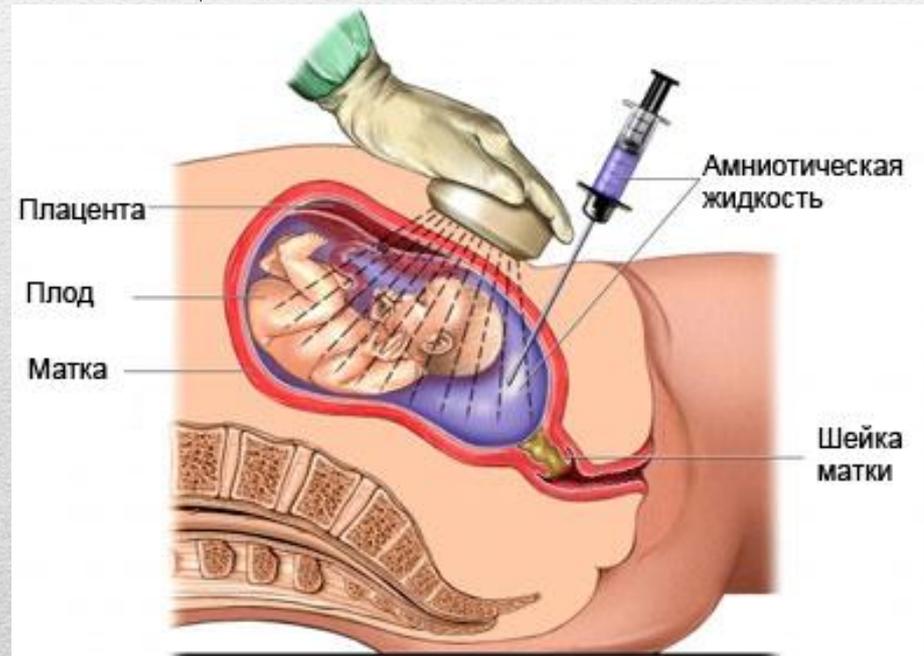
- 
- установленная или подозреваемая наследственная болезнь в семье
 - рождение ребенка с пороками развития
 - повторные спонтанные аборт, мертворождения, бесплодие
 - отставание детей в психическом и физическом развитии
 - нарушение полового развития
 - кровнородственные браки
 - возможное воздействие тератогенов в первые 3 месяца беременности





Отбор группы риска предлагается проводить при изменениях на УЗИ

Для диагностики МЕЛАС у плода предлагается исследование уровня лактата-пирувата в амниотической жидкости, для чего проводится амниоцентез.



Субстратом для исследования в концентрате амниотической жидкости (при центрофугировании) могут быть слущенные клетки эпителия плода и ворсинки хориона.



Которые можно исследовать гистологически на предмет изменения в митохондриях. аномалии формы и размеров, нарушение конфигурации крист, наличие паракристаллических включений и др.

ВЫВОДЫ

- Предложенная методика требует дополнительного исследования.
 - Она может быть крайне эффективная для постановки точного диагноза. Не только MELASa, но и ряда других митохондриальных заболеваний.
 - Данная методика может использоваться в пренатальный период.
-