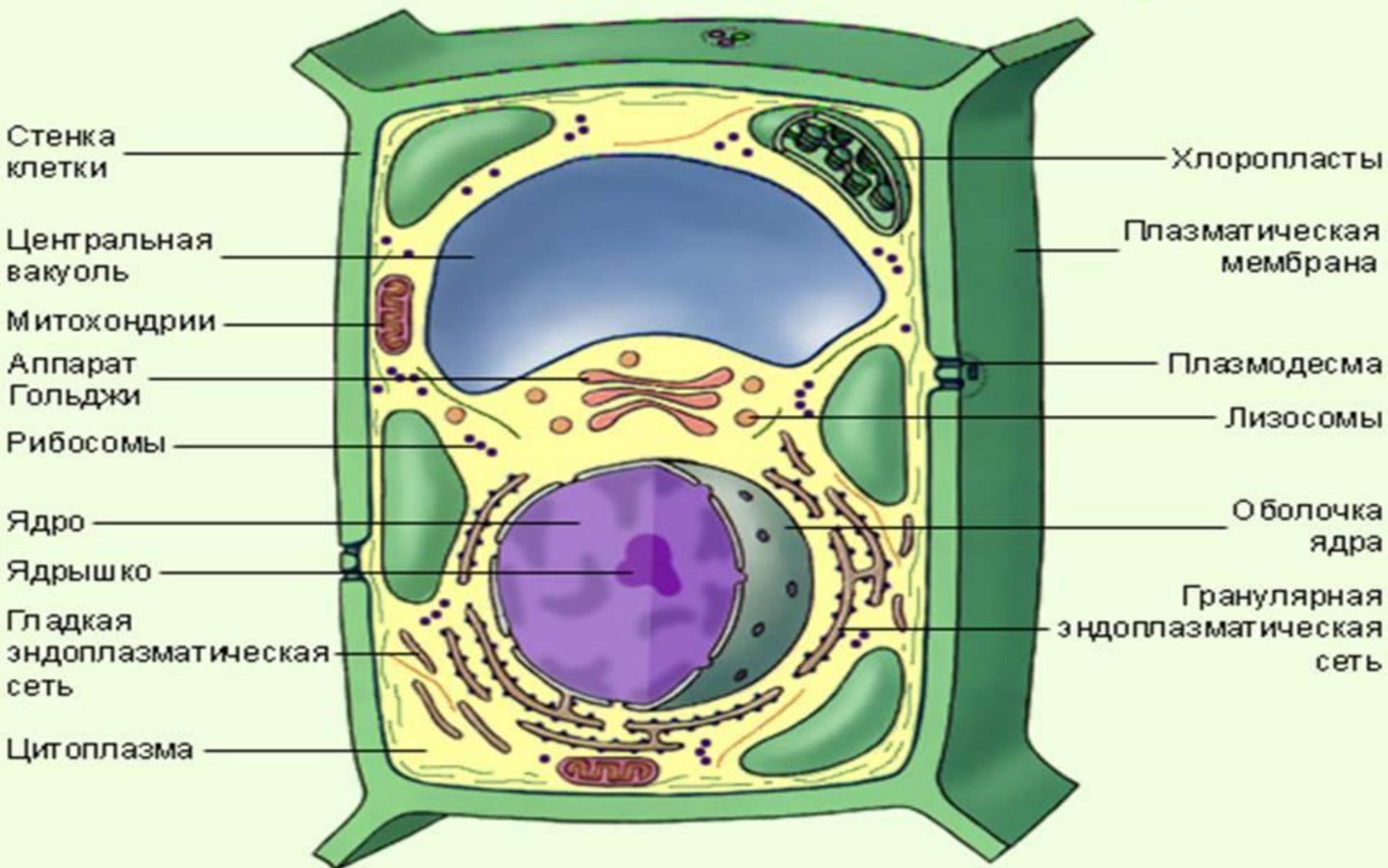


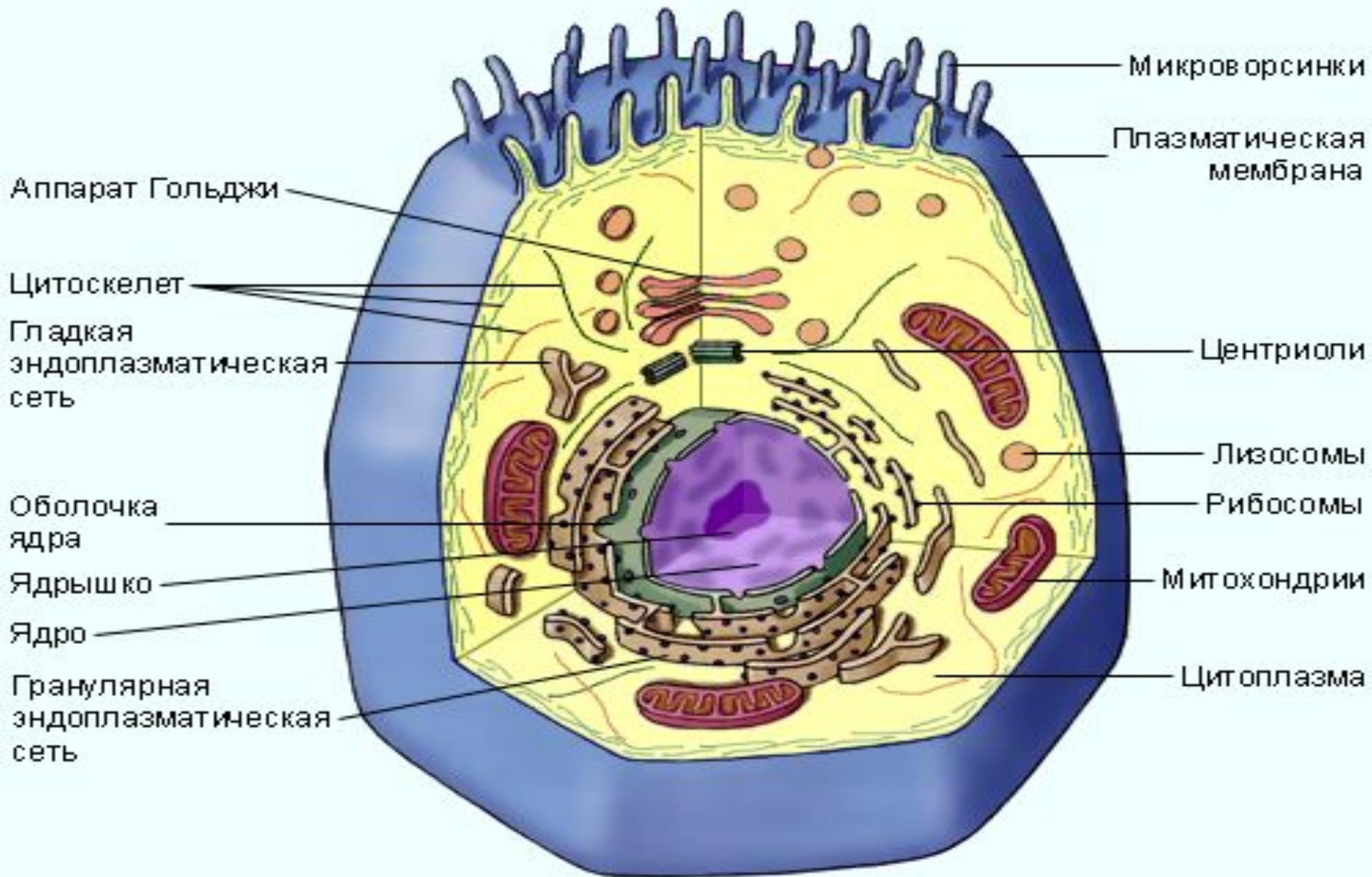
# ЛИЗОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ НАКОПЛЕНИЯ

Митохондриальные заболевания

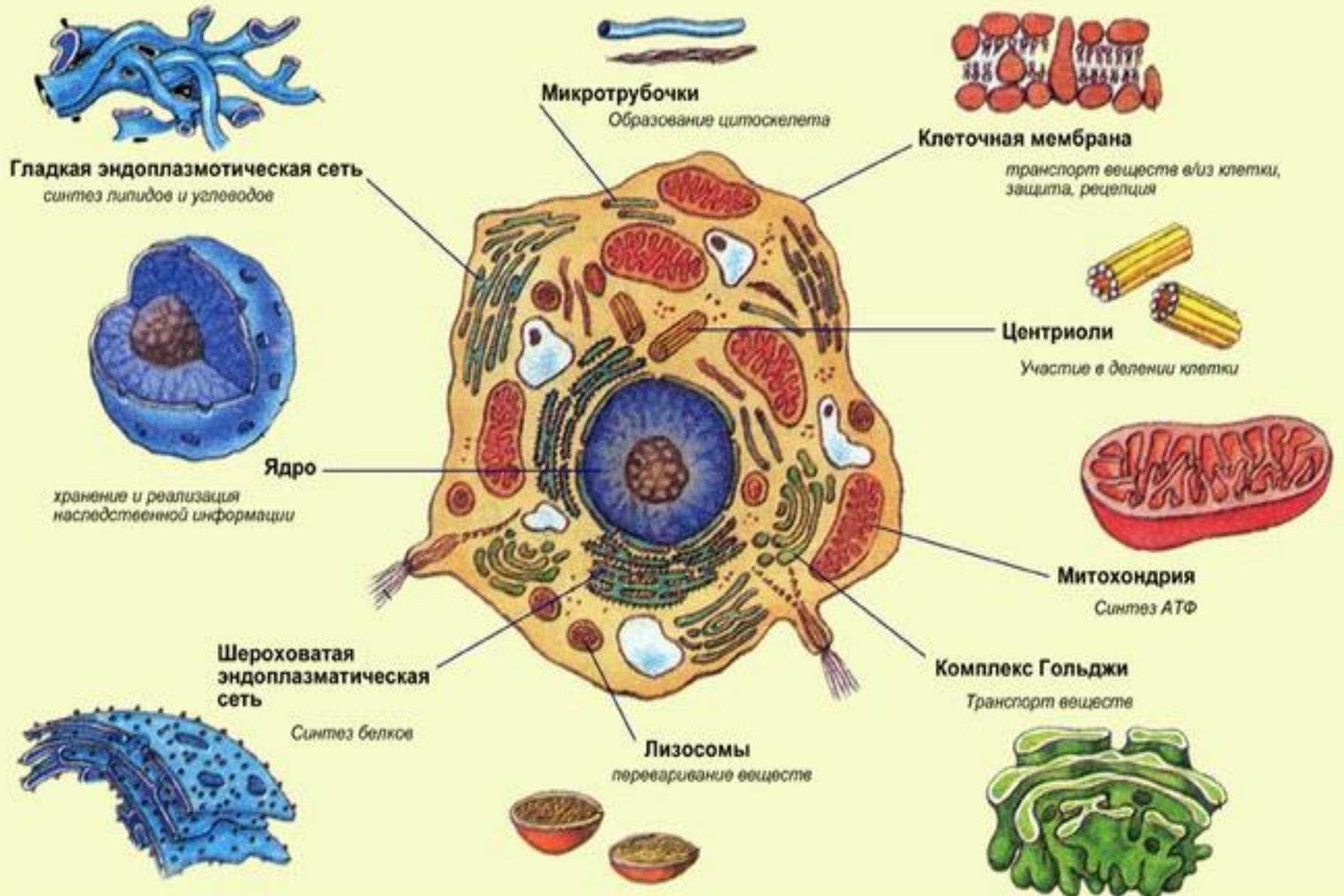
# Растительная клетка



# ЭУКАРИОТИЧЕСКАЯ КЛЕТКА



# КЛЕТКА И КЛЕТОЧНЫЕ ОРГАНЕЛЛЫ





# Лизосомные болезни накопления

- Концепция лизосомных болезней накопления сложилась в результате изучения гликогеноза II типа (Помпе). Факт накопления гликогена в лизосомах вследствие недостаточности  $\alpha$ -глюкозидазы, а также данные, полученные при исследовании других аномалий, позволили Эру определить врожденную лизосомную болезнь как такое состояние, при котором:

- 1) определяется недостаточность какого-либо одного лизосомного фермента
- 2) внутри связанных с лизосомами вакуолей появляются необычные отложения (субстрат).

Это определение можно видоизменить, включив в него дефекты одиночных генов, влияющие на один лизосомный фермент или более, и тем самым распространить на такие болезни, как муколипидозы и множественная сульфатазная недостаточность. Определение можно расширить и далее с тем, чтобы оно распространялось на недостаточность и других белков, необходимых для функционирования лизосом (активирующие ферменты разрушения сфинголипидов). Данные биохимических и генетических исследований свидетельствуют о том, что эти активирующие белки принимают участие в гидролизе некоторых субстратов.



# Мукополисахаридозы (МПС)

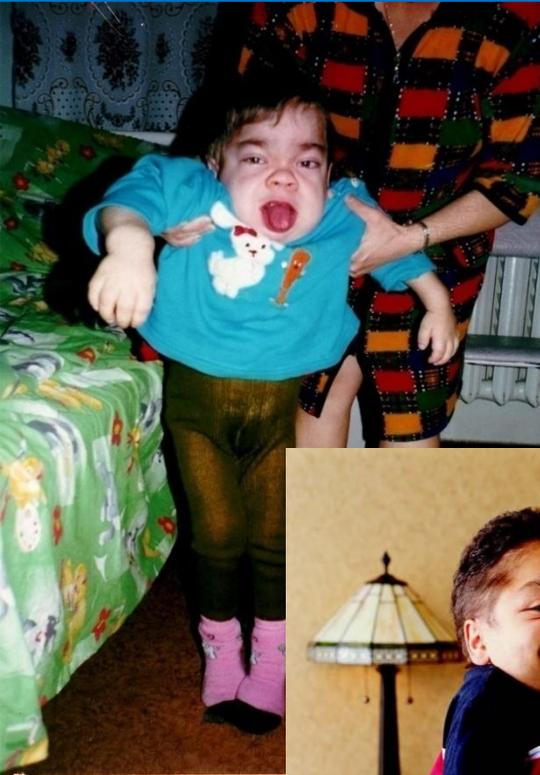
Недостаточность лизосомальных ферментов изменяет катаболизм гликозаминогликанов (ГАГ) с накоплением их в лизосомах и приводит к возникновению грубой клеточной патологии и возникновению характерной клинической картины.



1917 г. Хантер 1919 г. Гурлер  
1936 г. предложено объединить  
эту группу  
болезней под  
названием  
гаргоилизм



# Мукополисахаридоз 1 тип синдром Гурлер

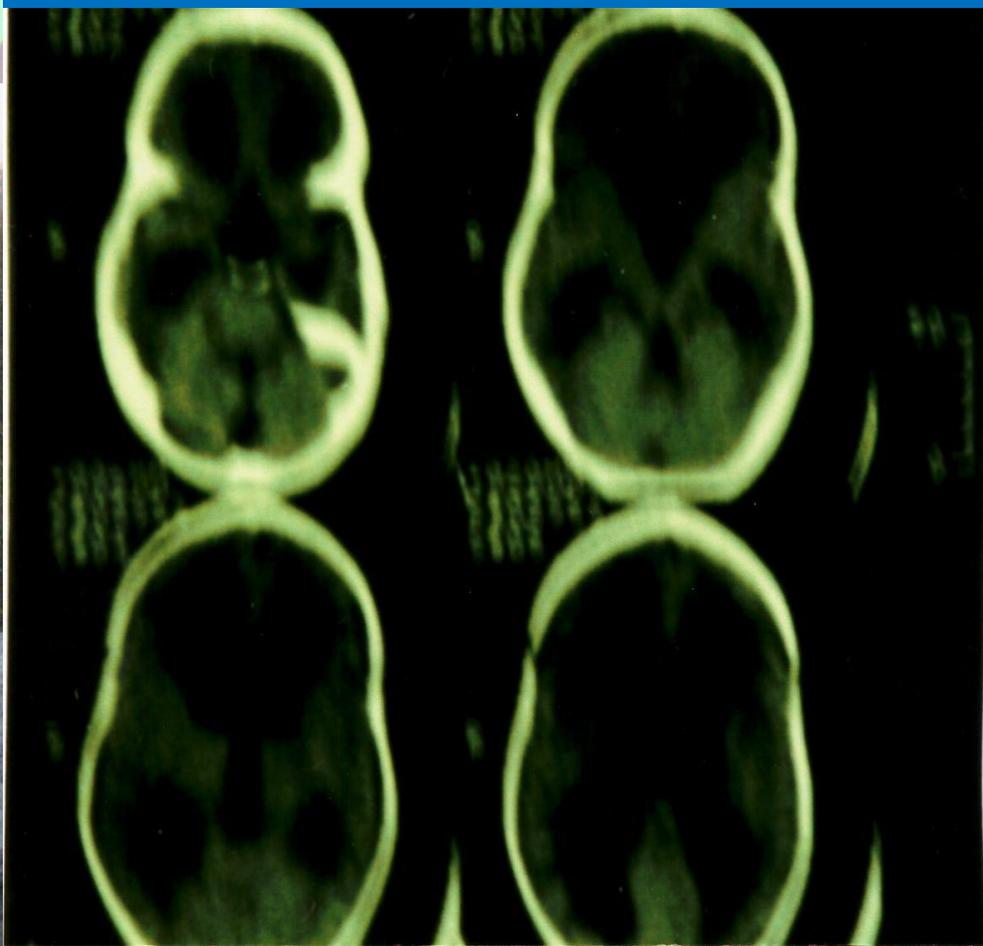
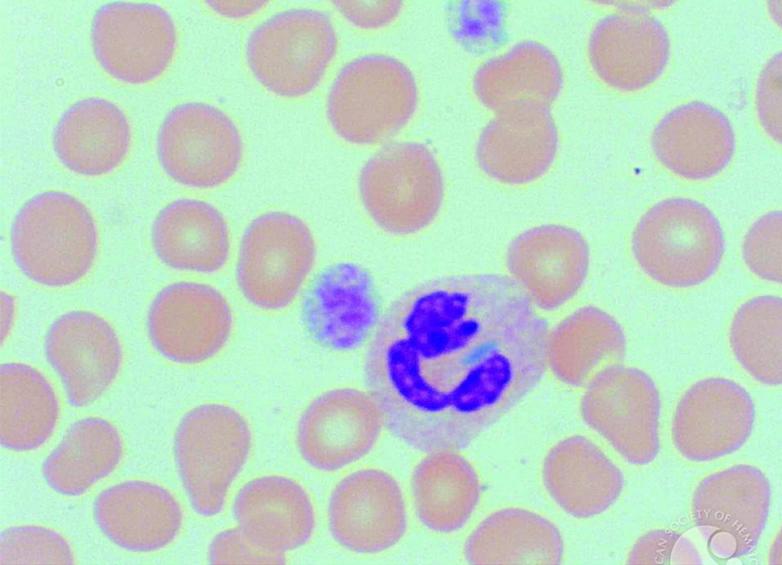


- Выраженная умственная отсталость
- Черепно-лицевые дизморфии (грубые черты лица)
  - Помутнение роговицы
  - Гепатоспленомегалия
- Грубые костные аномалии (конечности, грудная клетка)
- Тугоподвижность суставов
- Внутренняя гидроцефалия
  - Грыжи
- Тип наследования – аутосомно-рецессивный

# МПС I тип Гурлер



# МПС I тип Гурлера (внутренняя гидроцефалия)

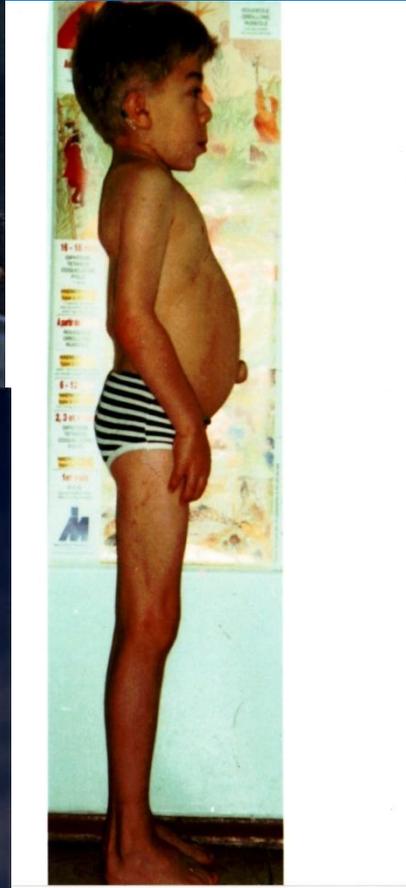


# МПС IS тип синдром Гурлер-Шейе

доброкачественное течение  
сохраненный интеллект  
тугоподвижность суставов



# МПС II тип синдром Хантера



- Доброкачественное течение
- Паховые и пупочные грыжи
- Шумное дыхание
- Тугоподвижность суставов
- Задержка роста
- Гепатоспленомегалия
- Тип наследования X-сцепленный рецессивный

# МПС II тип синдром Хантера



# МПС II тип синдром Хантера



# МПС III тип синдром Санфилиппо



- Умственная отсталость
- Относительно легкие соматические проявления
- Спастическая диплегия
- Черепно-лицевые аномалии незначительны
- Снижение слуха
- Тип наследования – аутосомно-рецессивный

# МПС IV тип синдром Моркио

- Выраженное отставание в росте
- Прогрессирующие деформации позвоночника и грудины
- Короткая шея
- Дислокация I шейного позвонка
- Тип наследования – аутосомно-рецессивный



# МПС VI тип синдром Марото-Лами



- Сохранный интеллект
- Помутнение роговицы
- Снижение слуха
- Тугоподвижность суставов
- Низкий рост
- Гепатоспленомегалия
- Поясничный кифоз
- Тип наследования – аутосомно-рецессивный

# МУКОЛИПИДОЗ



- Грубые черты лица
- Скелетные деформации
- Симптом «вишневой косточки» на глазном дне
- Поражение ЦНС (судороги, умственная отсталость)
- Тип наследования аутосомно-рецессивный

# маннозидоз



- Грубые черты лица
- Макроглоссия
- Скелетные аномалии
- Большой живот
- Пупочная грыжа
- Нейросенсорная глухота

# Болезнь Помпе

- Впервые описана в 1932г голландским патологом **J.C. Pompe**
- Недостаточность фермента **кислой  $\alpha$ -глюкозидазы (GAA)**
- Более **200 мутаций 17q25**
- Наследственная, лизосомальная, мультисистемная, аутосомно-рецессивная болезнь накопления.
- Прогрессирующее накопление гликогена, повреждающее сердечную мышцу, дыхательную и скелетную мускулатуру.
- **1:40 000** живорожденных

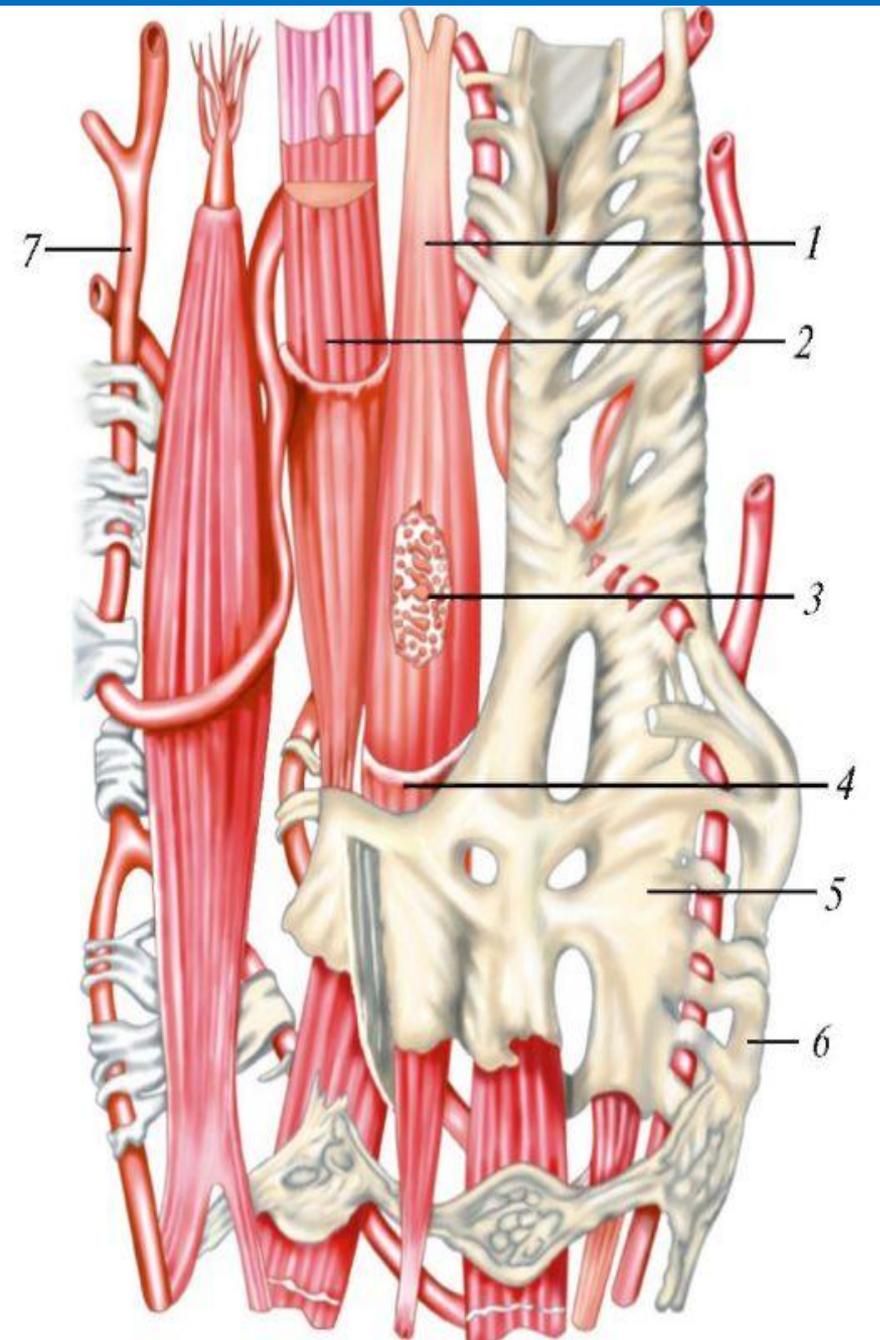


# Орган - мишень

Поражение мышечной  
ткани – накопление  
гликогена в лизосомах  
МИОЦИТОВ



Прогрессивное  
нарушение функции  
мышечной ткани



# Клиническая картина

---

Форма с ранним началом (младенческая) 1:138  
000

- ⦿ начало до 12мес
- ⦿ Быстрое прогрессирование
- ⦿ 2 подтипа:
- ⦿ классический – летальный исход до 1 года;
- ⦿ атипичный – менее тяжелая кардиомиопатия, возможность поддержания жизни с помощью ИВЛ.

# Клиническая картина

---

Форма с поздним началом 1:57 000

- Манифестация после 12мес
- Медленное прогрессирование
- Миопатия
- Вариабельность симптомов поражения мышечной ткани

# Мышечная система

- Инфантильная форма
- Прогрессирующая мышечная слабость, тяжелая гипотония, нарушение двигательной активности, задержка моторного развития, миопатическое лицо, «синдром вялого ребенка», запрокидывание головы
- Ювенильная форма
- Прогрессирующая проксимальная мышечная слабость особенно туловища и нижних конечностей, сниженная толерантность к нагрузке, лордоз/сколиоз (слабость мышц спины), гипотония, боли в спине

# Дыхательная и сердечно-сосудистая системы

---

- Прогрессирующая дыхательная недостаточность
- Частые ОРВИ / аспирационные пневмонии
- Прогрессирующая кардиомиопатия
- Кардиомегалия
- Сердечная недостаточность
- Летальный исход от сердечно-легочной недостаточности
- Частые ОРВИ
- Поверхностное дыхание, слабость дыхательных мышц
- Дыхательная недостаточность
- Ночные апноэ (остановка дыхания)
- Утренние головные боли
- Сомнолентность днем
- Одышка при нагрузке
- Кардиомегалия не всегда

# Желудочно-кишечный тракт

- Сложности при кормлении

- Макроглоссия



- Задержка роста и развития

- Сложно поддерживать нормальный вес (склонность к гипотрофии)

- Гепатомегалия (увеличение печени)

- Спленомегалия (увеличение селезенки)

# Диагностика

- Осмотр
- Пальпация мышц
- Упражнения на движения
- ЭМГ
- Биопсия мышц
- Определение активности фермента в фибробластах кожи, лимфоцитах, миоцитах, а также метод пятна крови на фильтровальной бумаге
- ДНК диагностика
- Пренатальная диагностика: амниоцентез, биопсия ворсин хориона
- Будущее – скрининг новорожденных





# Лечение

- С начала 2006г появился препарат для фермент заместительной терапии – **Миозим (Альглюкозидаза альфа)**
- Производитель: **Genzyme Europe (Нидерланды)**  
цена 565 700 руб
- – 20мг/кг инфузии 1 раз в неделю
- Симптоматическая терапия
- Генная терапия – на современном этапе можно определить как лечение наследственных, мультифакториальных и ненаследственных (инфекционных) заболеваний путем введения генов в клетки пациентов с целью направленного изменения **генных** дефектов или придания клеткам новых функций.

# Результаты лечения

- После 3-х инфузий возможность самостоятельного дыхания (перевод с ИВЛ)  
Аппарат ИВЛ может использоваться как для инвазивной (через интубационную трубку, введенную в дыхательные пути пациента или через трахеостому), так и для неинвазивной искусственной вентиляции легких — через маску.
- Через 18мес нет ночных респираторных симптомов
- Через 47мес пациенты не нуждаются во вспомогательной вентиляции (не нужен мешок Амбу, убирают трахеостомию), ребенок может ходить до 1км (не бегая). Ходит в школу. Нормализуется вес.

# амавротическая идиотия

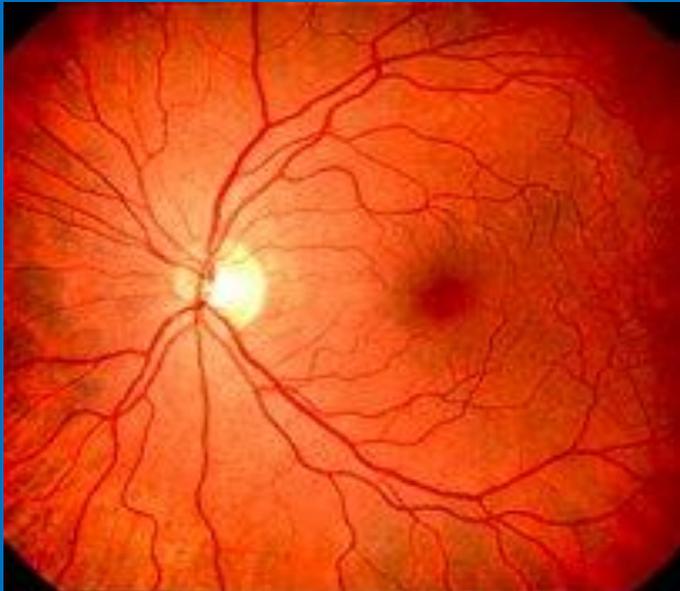
## Болезнь Тея-Сакса

---

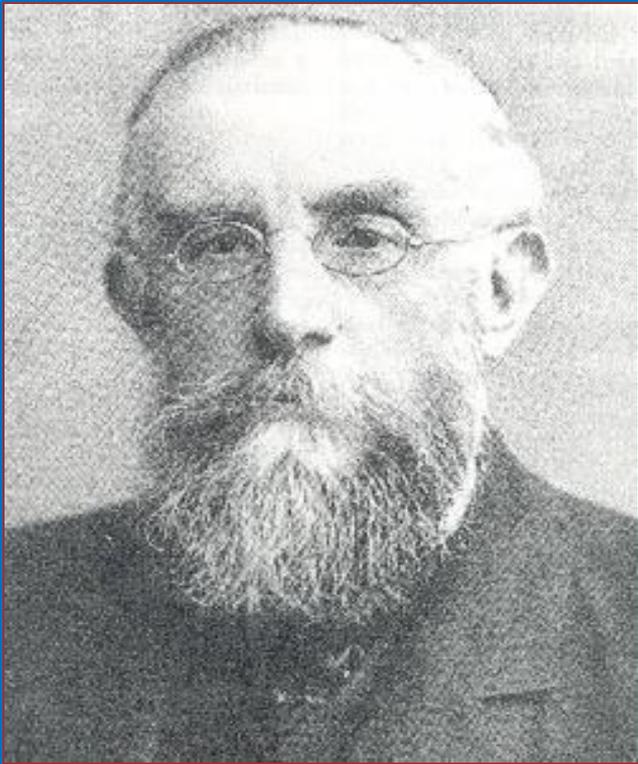
### ◎ *GM<sub>2</sub>-ганглиозидоз*

Названа в честь британского офтальмолога *Уоррена Тея* обнаружившего красное пятно на сетчатке у больных, и американского невролога *Бернарда Сакса* описания клеточным изменениям, сопровождающим болезнь .

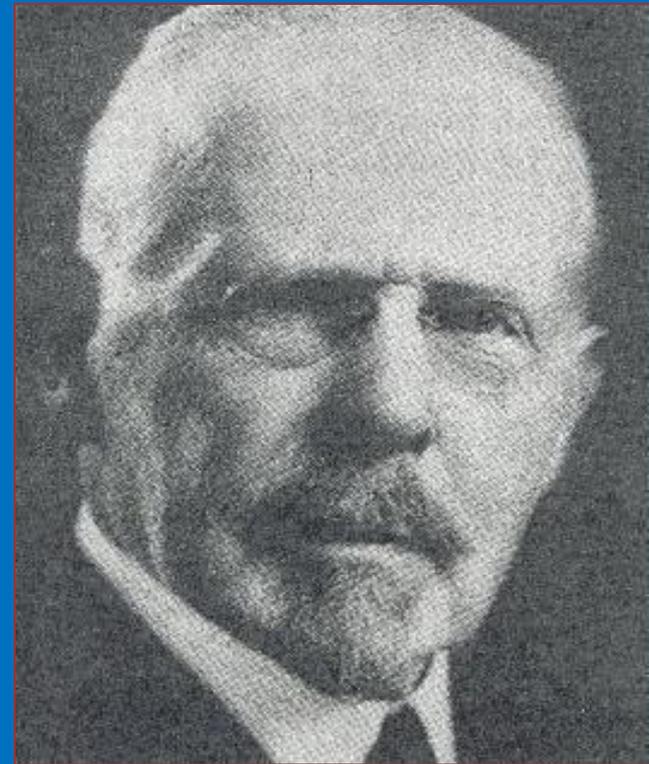
*Болезнь Тея - Сакса - наследственное заболевание, при котором в тканях накапливаются ганглиозиды (продукты расщепления жиров).*



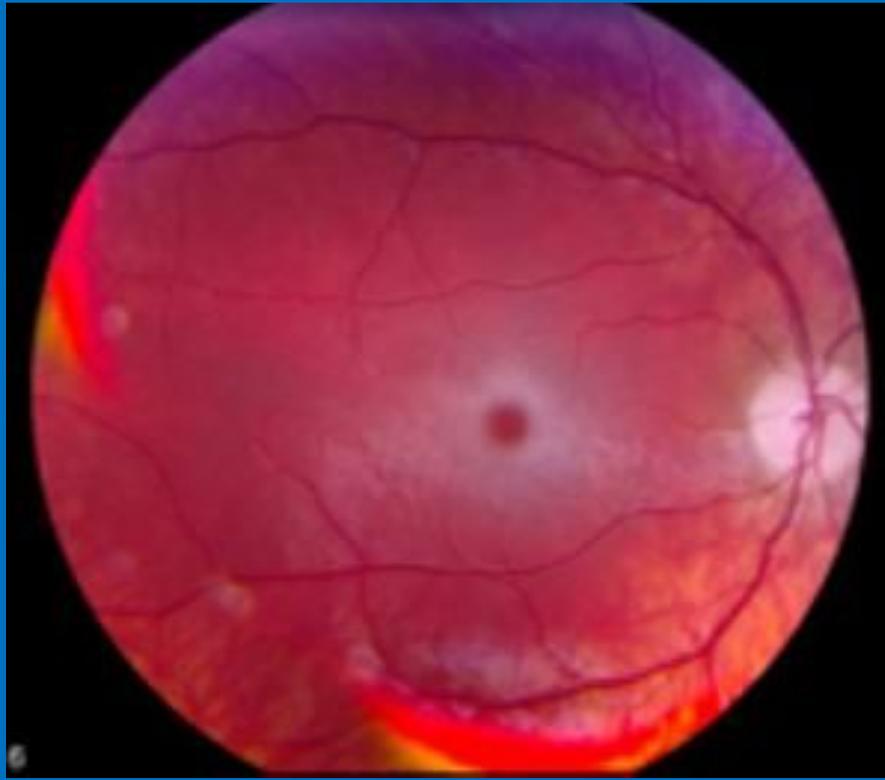
Болезнь распространена в еврейских семьях Восточной Европы. В очень раннем возрасте дети с этим заболеванием начинают все больше отставать в развитии; у них развиваются паралич, деменция (стойкое слабоумие), слепота и вишнево-красные пятна на сетчатке. Эти дети обычно умирают в возрасте 3-4 лет. Болезнь Тея - Сакса может быть выявлена у плода на основании исследования плацентарных клеток или амниоцентеза. **Средств ее лечения не существует.**



Warren Tay (1843—1927)



Bernard Sachs (1858—1944)

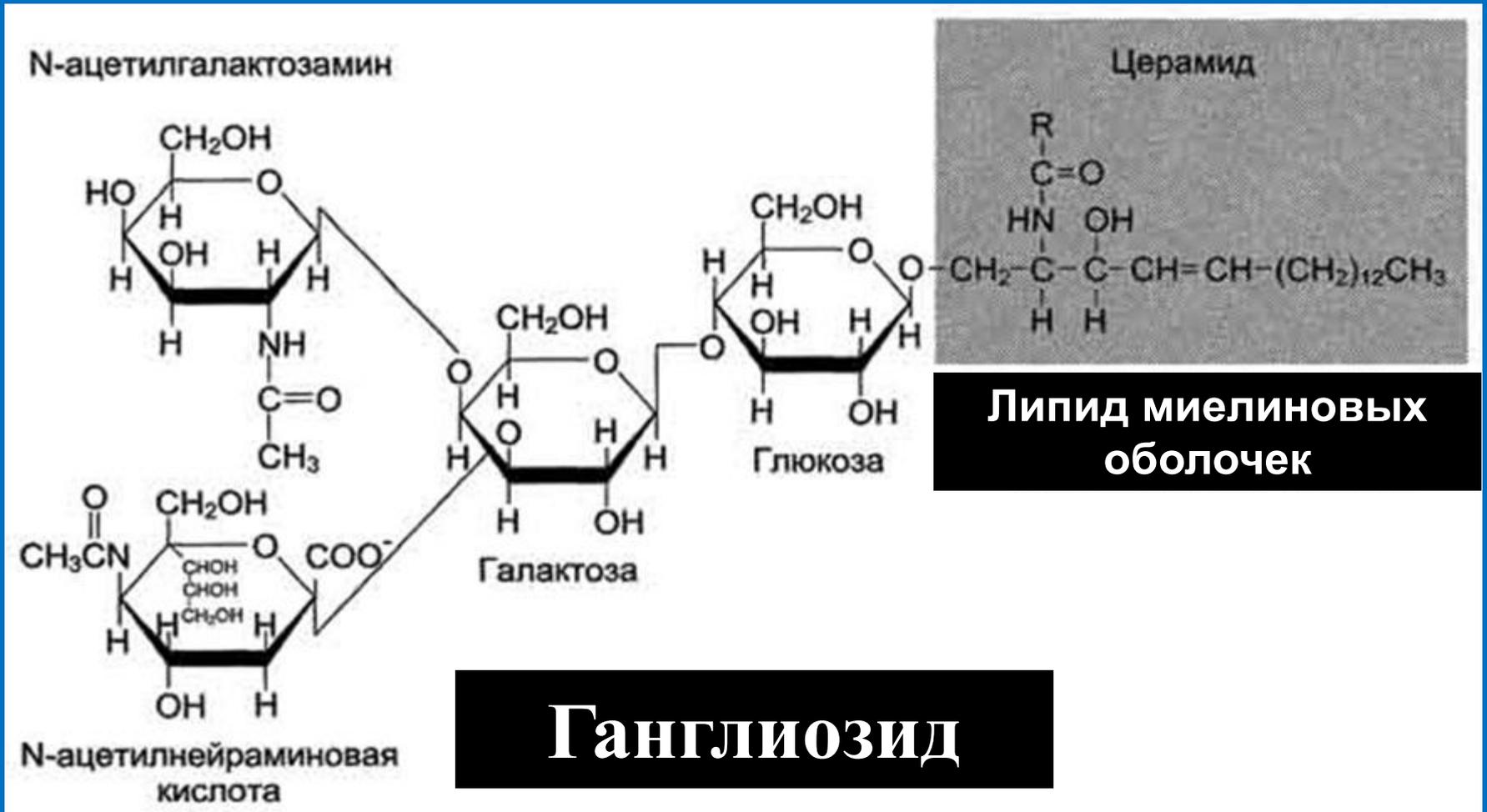


***«Синдром вишневой косточки»***

- характерный диагностический признак  
заболевания при офтальмоскопическом  
исследовании

**Ганглиозиды** - это сложные гликолипиды (комплексы сахаров и липидов).

В клетках ганглиозиды разрушаются и собираются вновь под действием ферментов.



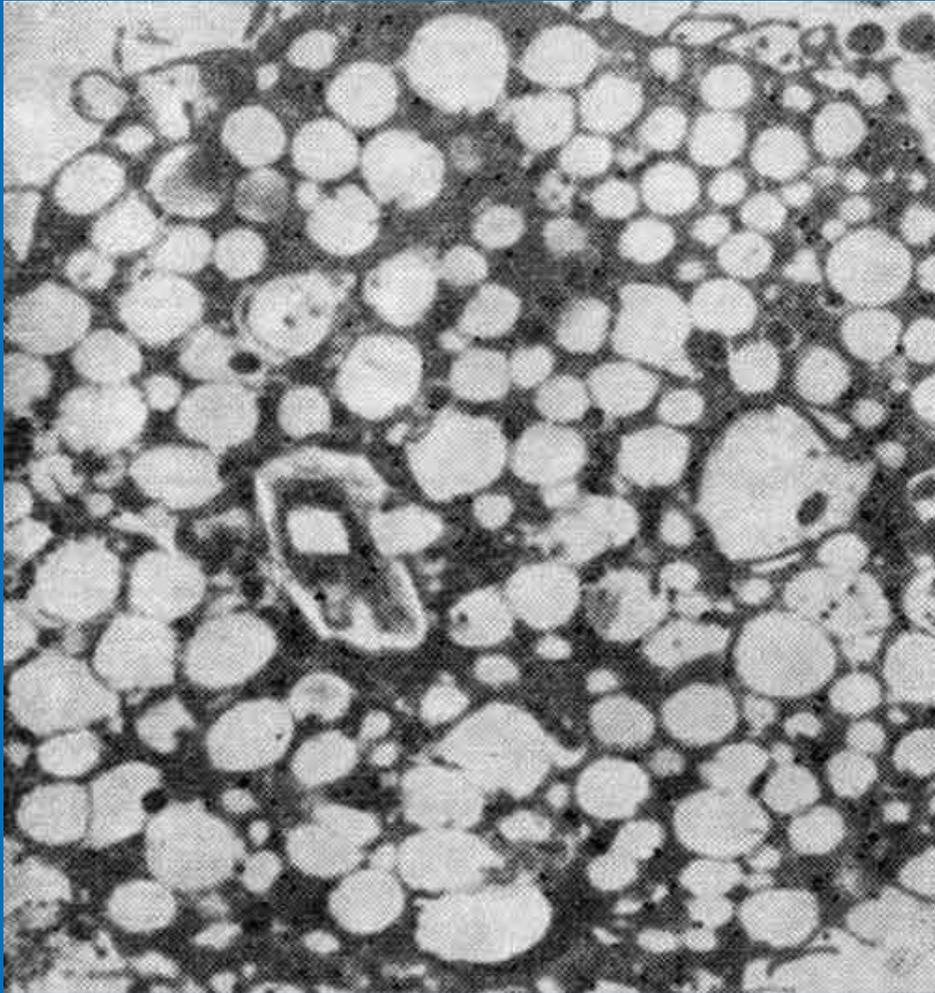
## Гексозаминидаза А

(hexosaminidase A; HEXA) - лизосомный фермент, катализирующий катаболизм GM2 ганглиозида.

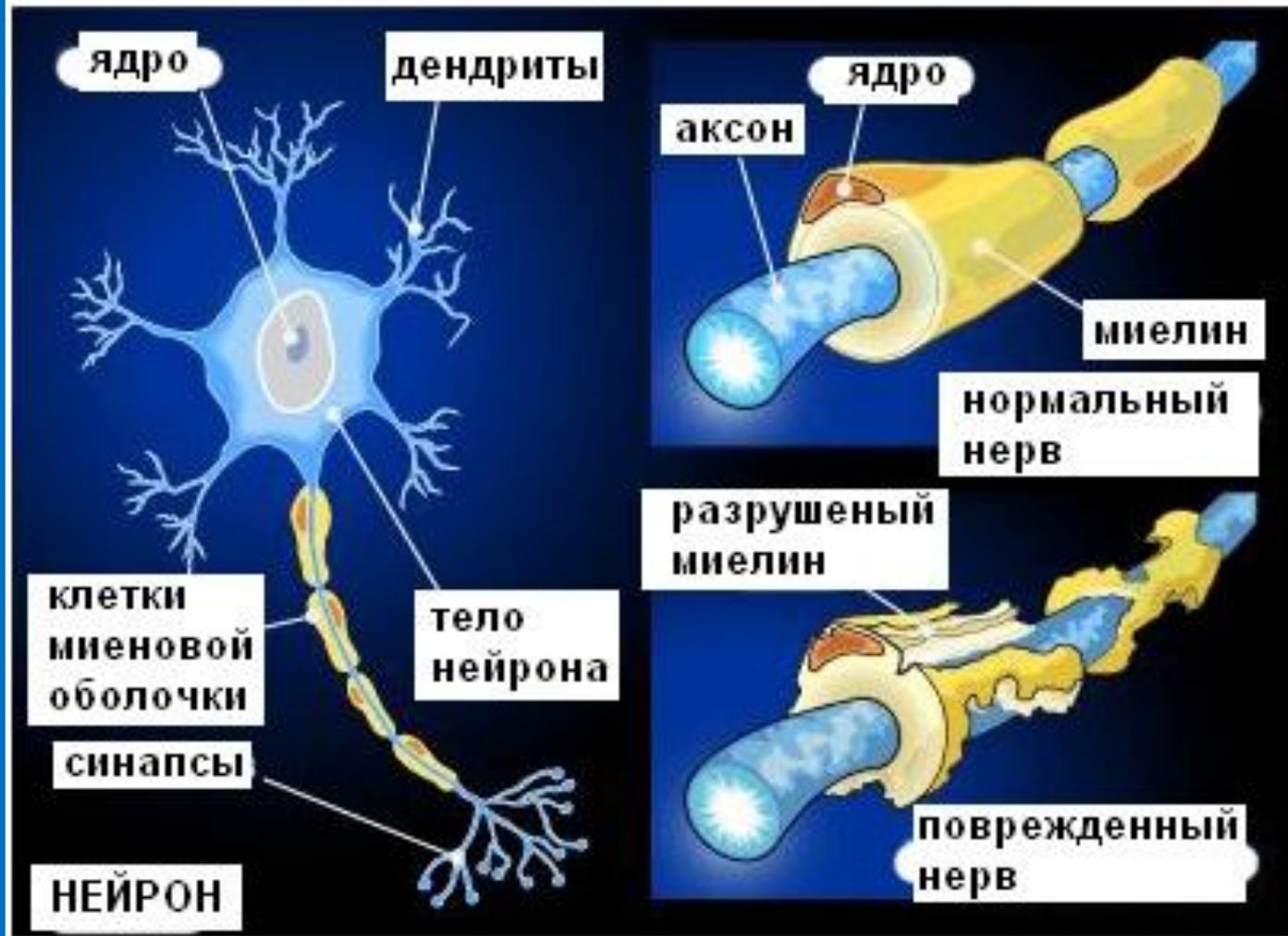
Болезнь Тея-Сакса обусловлена мутационными поражениями гена, контролирующего синтез  $\alpha$ -субъединицы гексозаминидазы А.

При отсутствии данного фермента в лизосомах клеток накапливается субстрат реакции - GM2 ганглиозид, главным образом в центральной нервной системе, вызывая нарушения в функциях нейронов.



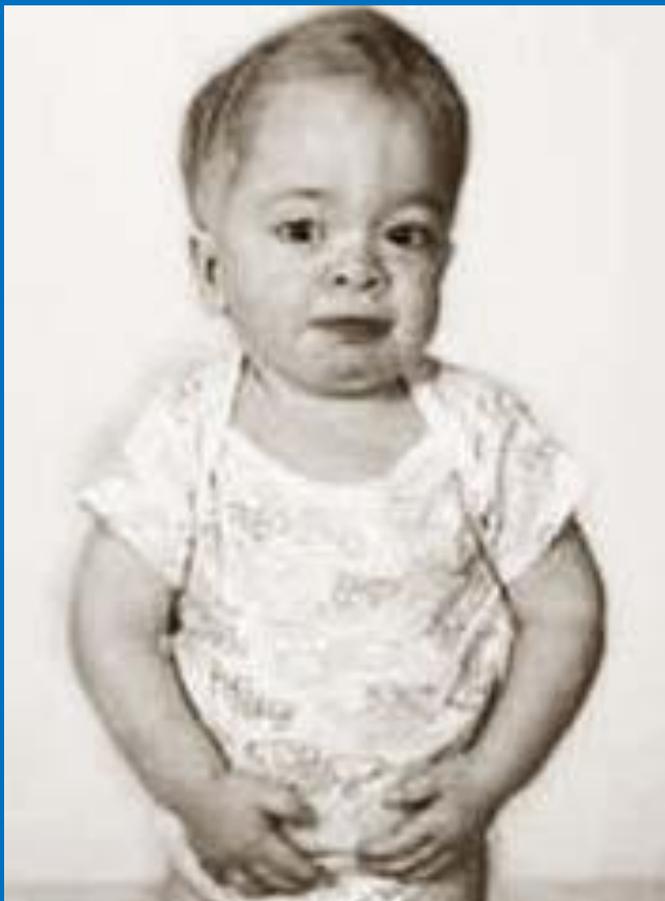


*Ганглиозиды  
накапливаются в  
клетках в лизосомах в  
огромных количествах,  
образуя так  
называемые «пенистые  
клетки», то есть  
клетки, набитые  
лизосомами.*



*В противоположность накоплению ганглиозидов, в белом веществе головного мозга резко уменьшается содержание липидов, происходит демиелинизация и разрушение многих аксонов*

# *Дети с болезнью Тей-Сакса*



Частота встречаемости заболевания в среднем 1 случай на 250 000 – 500 000 человек, Среди некоторых групп населения ее встречаемость заметно выше:

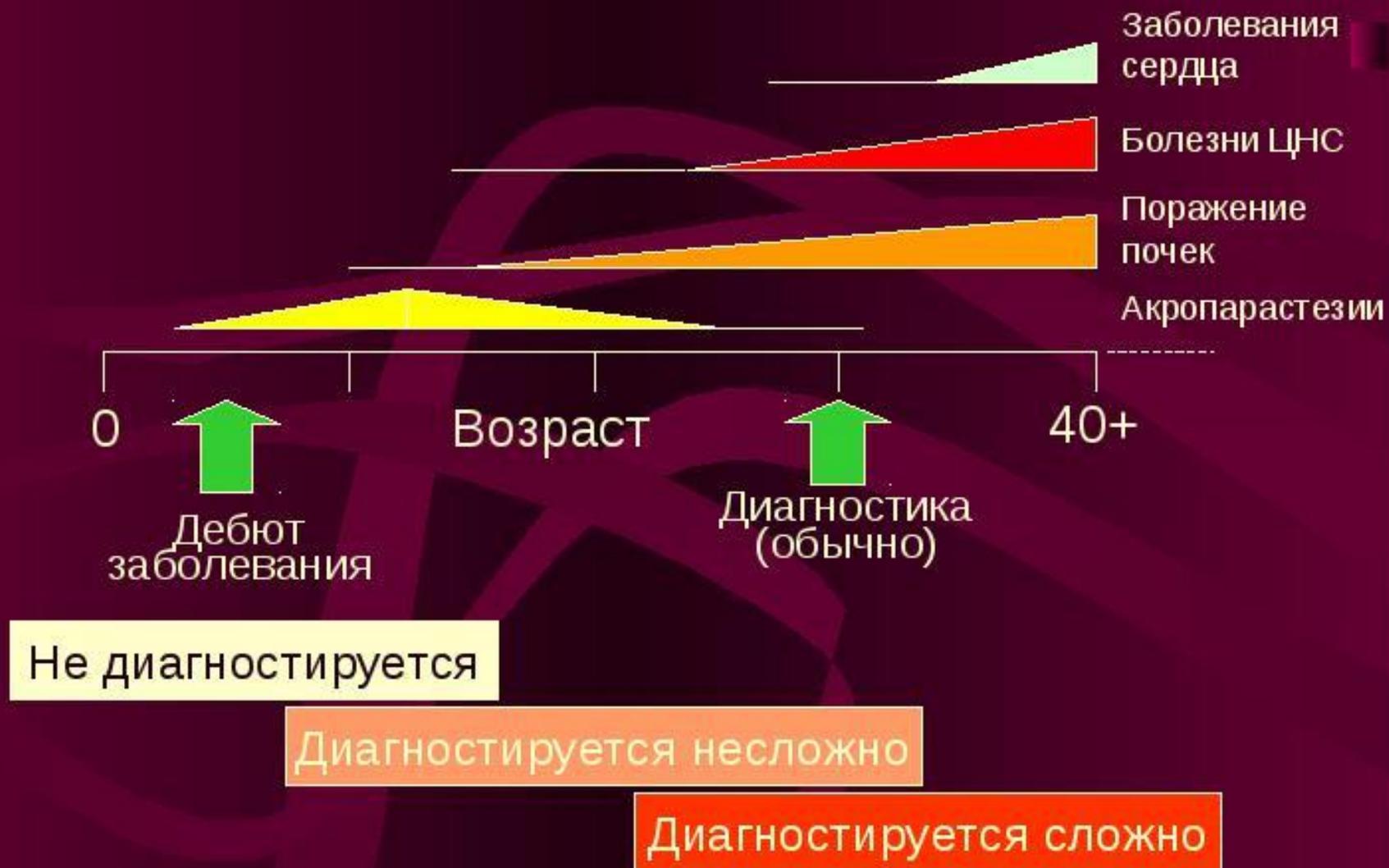
1. Жителей Канады французского происхождения;
2. Представители американской этнической группы населения Кейджн;
3. Евреи ашкенази (примерно 1 случай на 6000 человек)

Около 3 % населения являются носителями болезни



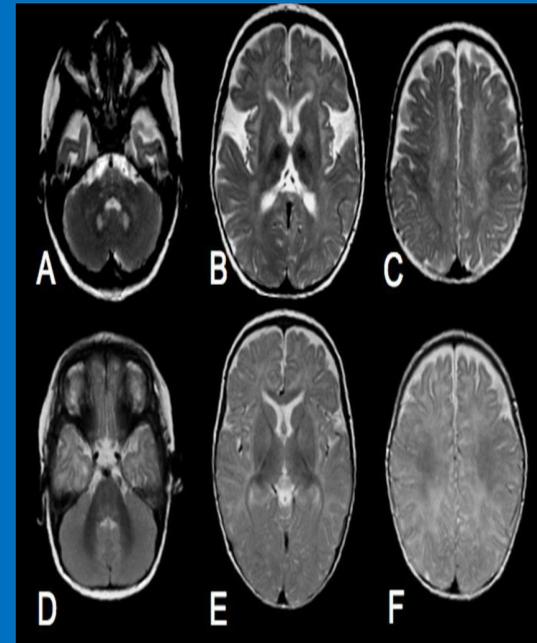
**Болезнь Фабри.** При болезни Фабри из-за недостаточности  $\alpha$ -галактозидазы А происходит накопление тригексозида — галактозилгалактозилглюкозилцерамида. ***Синдром наследуется как признак, сцепленный с X-хромосомой, и особенно выражен у лиц мужского пола.*** Он развивается обычно в зрелом возрасте. Если симптоматика появляется в детском возрасте, то она, скорее всего, принимает форму болевой нейропатии. Синдром часто диагностируют лишь после развития прогрессирующего повреждения почек, т.е. в возрасте после **20—40 лет**. Тромбозы сосудов могут происходить в детском возрасте. Смерть чаще всего наступает от почечной недостаточности, обычно в возрасте после 30—40 лет. У женщин - гетерозигот болезнь протекает легче. Чаще всего у них выявляют дистрофию роговицы, хотя могут иметь место и все другие проявления.

# Прогрессирование болезни Фабри

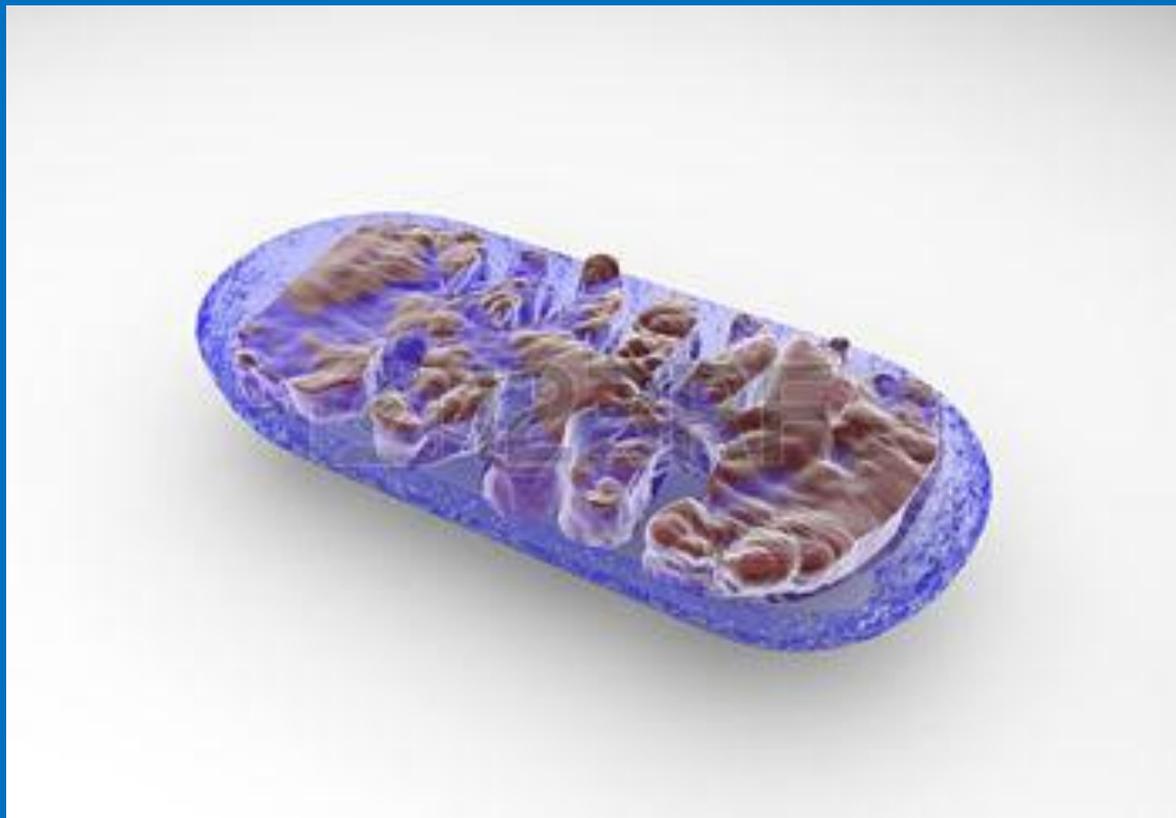


## Галактозилцерамидный липидоз Краббе

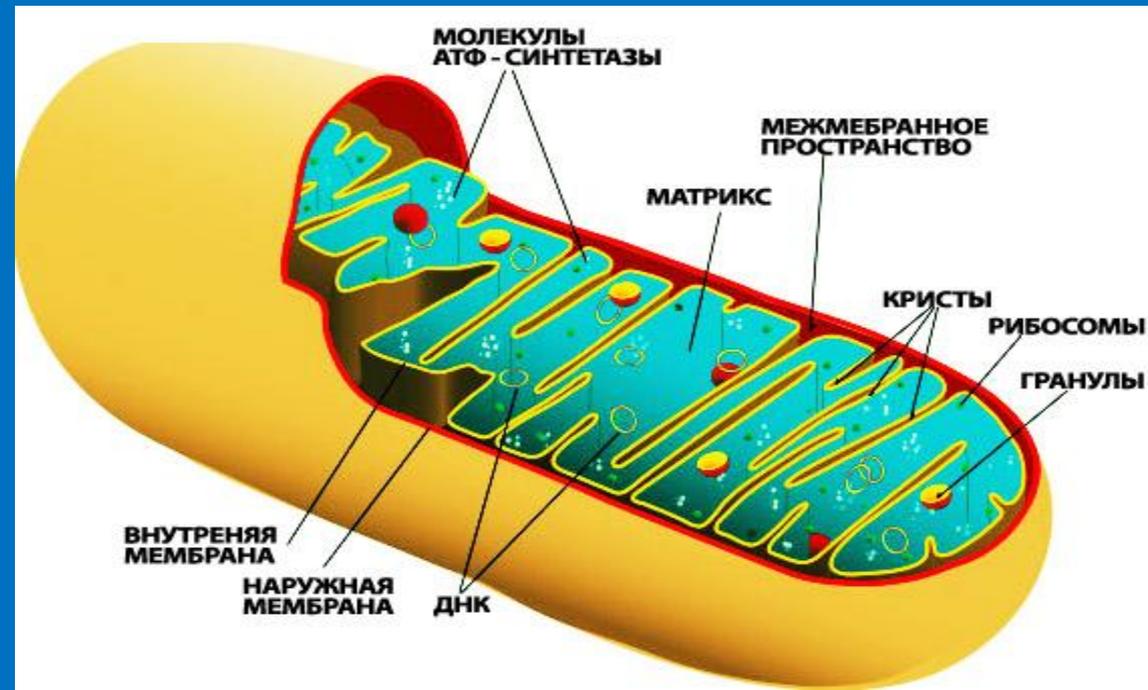
или шаровидно-клеточная лейкодистрофия, проявляется в младенчестве из-за недостаточности галактозилцерамид- $\beta$ -галактозидазы. Для него типичны начало в возрасте 2—6 мес., легкая возбудимость, гиперестезия, повышенная чувствительность к внешним воздействиям, лихорадка неизвестного происхождения, атрофия зрительного нерва и иногда судорожные припадки. Количество белка в спинномозговой жидкости обычно увеличено. Тонус мышц и рефлексы с глубоких сухожилий вначале усилены, но затем мышечный тонус снижается. Через 1—2 года резко усугубляется неврологическая симптоматика и наступает смерть. Прижизненный диагноз основан на результатах определения ферментов. Характерным и, возможно, специфическим признаком служат шаровидные клетки в тканях нервной системы. Функция галактозилцерамид- $\beta$ -галактозидазы заключается в разрушении сульфатидов, образующихся из миелина. Повреждение тканей настолько нарушает синтез миелина, что при аутопсии обычно не выявляют увеличения абсолютного количества галактоцереброзидного субстрата в тканях. Галактозилцерамид- $\beta$ -галактозидаза генетически отличается от  $\beta$ -галактозидазы, недостаточность которой типична для  $G_{M1}$ -ганглиозидоза.



# Митохондриальные заболевания



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



## Можно выделить две группы митохондриальных заболеваний:

- **Ярко выраженные наследственные синдромы**, обусловленные мутациями генов, ответственных за митохондриальные белки (синдром Барта, синдром Кернса-Сейра, синдром Пирсона, синдром MELAS, синдром MERRF и другие).
- **Вторичные митохондриальные заболевания**, включающие нарушение клеточного энергообмена как важное звено формирования патогенеза (болезни соединительной ткани, синдром хронической усталости, гликогеноз, кардиомиопатия, мигрень, печёночная недостаточность, панцитопения, а также гипопаратиреоз, диабет, рахит и другие).

## Наследование митохондриальных болезней

Митохондрии наследуются иначе, чем ядерные гены. Ядерные гены в каждой соматической клетке обычно представлены двумя аллелями. Один аллель унаследован от отца, другой от матери. Однако митохондрии содержат собственную ДНК, причем в каждой митохондрии человека обычно содержится от 5 до 10 копий кольцевой молекулы ДНК, и все митохондрии наследуются от матери. Когда митохондрия делится, копии ДНК случайным образом распределяются между ее потомками. Если только одна из исходных молекул ДНК содержит мутацию, в результате случайного распределения такие мутантные молекулы могут накопиться в некоторых митохондриях. Митохондриальная болезнь начинает проявляться в тот момент, когда заметное число митохондрий во многих клетках данной ткани приобретают мутантные копии ДНК. Мутации в митохондриальной ДНК происходят, по разным причинам, намного чаще, чем в ядерной. Это означает, что митохондриальные болезни достаточно часто проявляются из-за спонтанных вновь возникающих мутаций.

## Типы заболеваний

Помимо относительно распространённой **митохондриальной миопатии**, встречаются:

**митохондриальный сахарный диабет**,

сопровождающийся глухотой (DAD, MIDD, синдром MELAS) — это сочетание, проявляющееся в раннем

возрасте, может быть вызвано мутацией

митохондриального гена MT-TL1, но сахарный диабет и

глухота могут быть вызваны как митохондриальными

заболеваниями, так и иными причинами;

**наследственная оптическая нейропатия Лебера**

(LHON), характеризующийся потерей зрения в раннем

пубертатном периоде;

синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта рассеянный

склероз и подобные ему заболевания

**синдром Лея или подострая некротизирующая энцефаломиопатия :** после начального нормального постнатального развития болезнь проявляется обычно в конце первого года жизни, иногда — во взрослом возрасте. Болезнь сопровождается быстрой потерей функций организма и характеризуется судорогами, нарушенным состоянием сознания, деменцией, остановкой дыхания

**нейропатия, атаксия, retinitis pigmentos и птоз :** прогрессирующие симптомы нейропатии, атаксии, туннельное зрение и потеря зрения, птоз, деменция;

**митохондриальная нейрогастроинтестинальная энцефалопатия :**



б



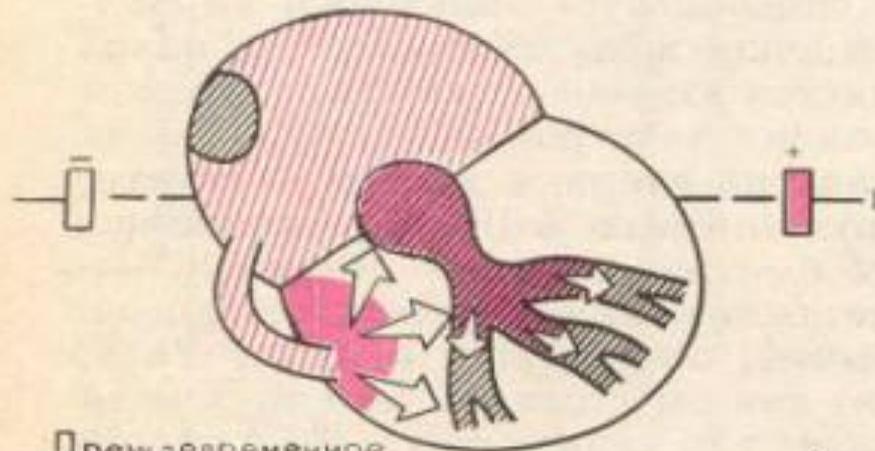
# Нарушение проводимости

## ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ ВОЗБУЖДЕНИЕ ЖЕЛУДОЧКОВ

### WPW синдром (Wolff-Parkinson-White)

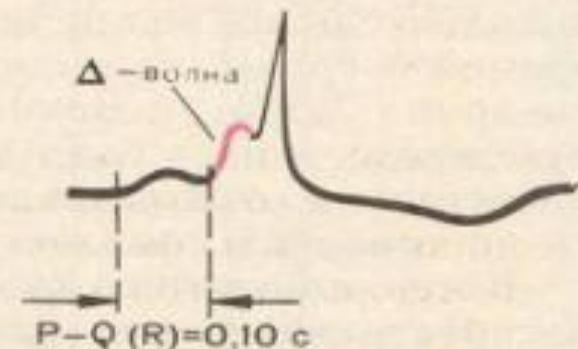
**Причина:** дополнительный пучок Кента (импульс приходит к желудочкам раньше чем через AV-соединение)

**ЭКГ:**  $PQ < 0,12$  с, QRS деформирован ( $\Delta$ -волна) и расширен, ST и T размещены дискордантно



Преждевременное  
возбуждение  
желудочка

6



**Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта** — наиболее частый синдром преждевременного возбуждения желудочков (его наблюдают у 0,1 — 0,3 % населения в общей популяции), возникающий при наличии дополнительного пучка Кента. Большинство людей при этом не имеют признаков заболевания сердца. У мужчин синдром обнаруживают чаще, чем у женщин.

Пучок Кента — аномальный пучок между левым/правым предсердиями и одним из желудочков. Этот пучок играет важную роль в патогенезе синдрома WPW. Более быстрое распространение импульса через этот дополнительный проводящий путь приводит к:

- 1) укорочению интервала P — R (P — Q);
- 2) более раннему возбуждению части желудочков — возникает волна  $\Delta$ , обуславливающая расширение комплекса QRS.

У части больных может не выявляться клинических проявлений. Основное проявление синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта — аритмии. Более чем в 50 % случаев возникают пароксизмальные тахиаритмии: наджелудочковые реципроктные, фибрилляция предсердий, трепетание предсердий. Довольно часто синдром возникает при заболеваниях сердца — аномалии Эбштейна, гипертрофической кардиомиопатии, пролапсе митрального клапана.

## Лечение

Существует несколько способов лечения синдрома WPW:

Антиаритмическая терапия — при постоянном приеме медикаментозных препаратов. Важно: Недопустим прием Са - блокаторов и препаратов наперстянки. Кардиоверсия / дефибрилляция (синхронизированная с ЭКГ наружная дефибрилляция);

Катетерная абляция Суть операции: операция обычно проводится под местной анестезией. Перед операцией делается укол Реланиума. Пациенту пунктируют (прокалывают) бедренную вену либо артерию (зависит от отделов сердца на которых планируется вмешательство), подключичную вену. Это совершенно безболезненно, так как места пункций обрабатываются анестетиком. Через эти проколы с помощью специальных трубочек (интрадьюсеров) под рентгеноскопическим контролем вводят электроды в полость сердца.

## Течение и прогноз

Синдром WPW может быть обнаружен в любом возрасте, даже у новорожденных. Любое способствующее заболевание сердца, протекающее с нарушением АВ-проводимости, может способствовать его проявлению. Постоянный синдром WPW, особенно с приступами аритмии, нарушает внутрисердечную гемодинамику, что ведет к расширению камер сердца и снижению сократительной способности миокарда. Течение заболевания зависит от наличия, частоты и длительности существования тахиаритмий. Внезапная коронарная смерть при синдроме WPW наступает в 4 % случаев

# Наследственная оптическая нейропатия Лебера, характеризующийся потерей зрения в раннем пубертатном периоде

Это заболевание было впервые описано немецким офтальмологом Теодором Лебером (1840—1917) в 1871 году



Клинически — острое начало потери зрения, сначала в одном глазу, а затем через промежуток времени от нескольких недель до нескольких месяцев — в другом. Начинается обычно в юности, но были сообщения о начальном возрасте в диапазоне 7-75 лет. Начальный возраст немного выше у женщин, (диапазон 19-55 лет: в среднем 31,3 лет), чем мужчин (диапазон 15-53 лет: в среднем 24,3 года).

**Идебенон** в небольшом плацебо-контролируемом исследовании, был показан примерно половине пациентов для достижения умеренной пользы. Лучшие результаты были у людей, которые были в начале заболевания.  $\alpha$ -Токотриенол-quinone, метаболит витамина E, имел в небольших открытых исследованиях некоторый успех в обращении вспять начавшейся потери зрения. Есть различные подходы к лечению в том числе: бримонидин, Миноциклин, куркумин, фототерапия инфракрасного излучения.