

# Общие принципы диагностики МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ болезней

Подготовила студентка  
5 курса, 4 группы  
1-го медицинского  
факультета  
Рековец Яна Геннадиевна

Открыл в 1890 году Рихард Альтман



### **Функции:**

- Синтез молекул АТФ, энергетический центр клетки;
- Синтез собственных белков, нуклеиновых кислот, углеводов и липидов;
- Образование собственных рибосом

МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ - БОЛЬШАЯ ГЕТЕРОГЕННАЯ ГРУППА НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ НАРУШЕНИЯМИ СТРУКТУРЫ, ФУНКЦИЙ МИТОХОНДРИЙ И ТКАНЕВОГО ДЫХАНИЯ. ПО ДАННЫМ ЗАРУБЕЖНЫХ ИССЛЕДОВАТЕЛЕЙ, ЧАСТОТА ЭТИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У НОВОРОЖДЁННЫХ СОСТАВЛЯЕТ 1:5000.

Mitochondrion

Inner Membrane



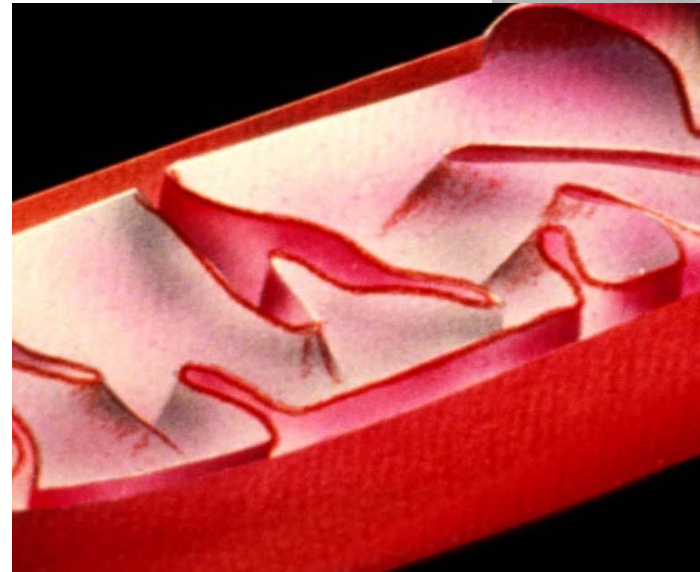
# Классификация митохондриальных болезней

Единой классификации митохондриальных заболеваний не существует из-за неопределённости вклада мутаций ядерного генома в их этиологию и патогенез. Существующие классификации основаны на 2 принципах: участии мутантного белка в реакциях окислительного фосфорилирования и кодируется ли мутантный белок митохондриальной или ядерной ДНК.

На основании двойственности кодирования митохондриальных белков процессов тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования (ядерного и сугубо митохондриального) по этиологическому принципу выделяют 3 группы наследственных болезней.

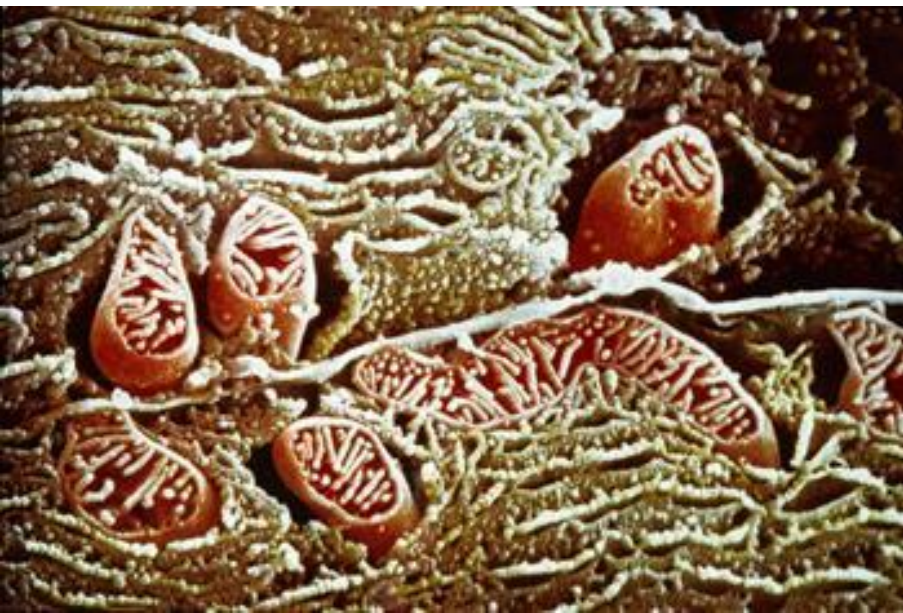
# 1. МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ГЕННЫМИ МУТАЦИЯМИ ЯДЕРНОЙ ДНК:

- дефекты транспортных субстратов;
- дефекты субстратов утилизации;
- дефекты ферментов цикла Кребса;
- нарушение окислительного фосфорилирования;
- нарушения в дыхательной цепи;
- дефекты импорта белков



## 2. МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ, В ОСНОВЕ КОТОРЫХ ЛЕЖАТ МУТАЦИИ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДНК:

- спорадические мутации;
- точковые мутации структурных генов;
- точковые мутации синтетических генов.



### 3. МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ, СВЯЗАННЫЕ С НАРУШЕНИЕМ МЕЖГЕНОМНЫХ СИГНАЛЬНЫХ ЭФФЕКТОВ:



www.bigstock.com · 10116752

- множественные делеции митохондриальной ДНК, но наследуемые по аутосомно-доминантному типу;
- деплеции (уменьшение количества) митохондриальной ДНК, наследуемые по аутосомно-рецессивному типу.

# С ПОЗИЦИЙ ПАТОГЕНЕЗА МОЖНО ВЫДЕЛИТЬ 3 ОСНОВНЫЕ ГРУППЫ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.

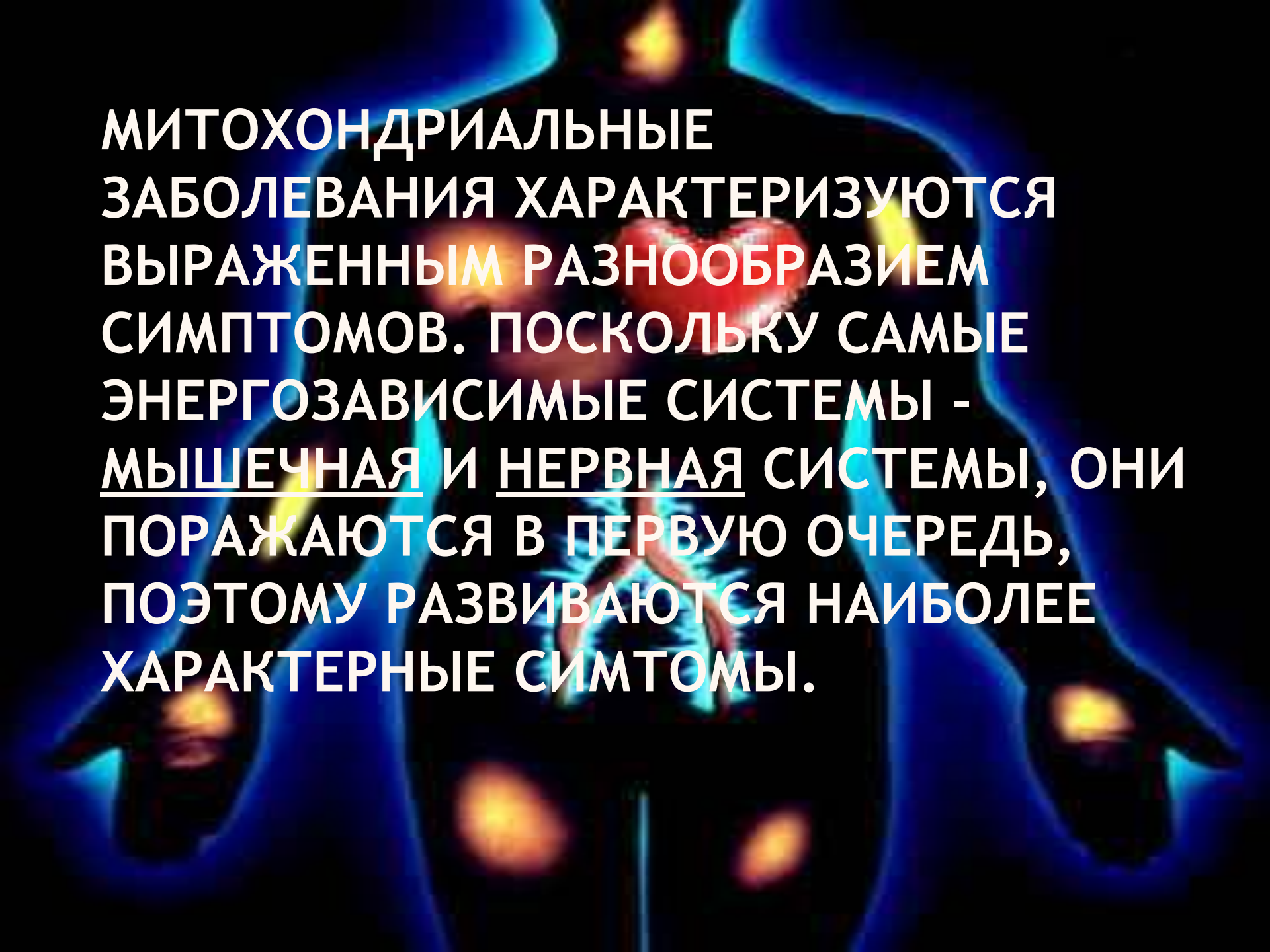
Болезни процессов окислительного  
фосфорилирования.

Болезни бета-окисления жирных кислот.

Дефекты метаболизма пирувата и цикла Кребса.

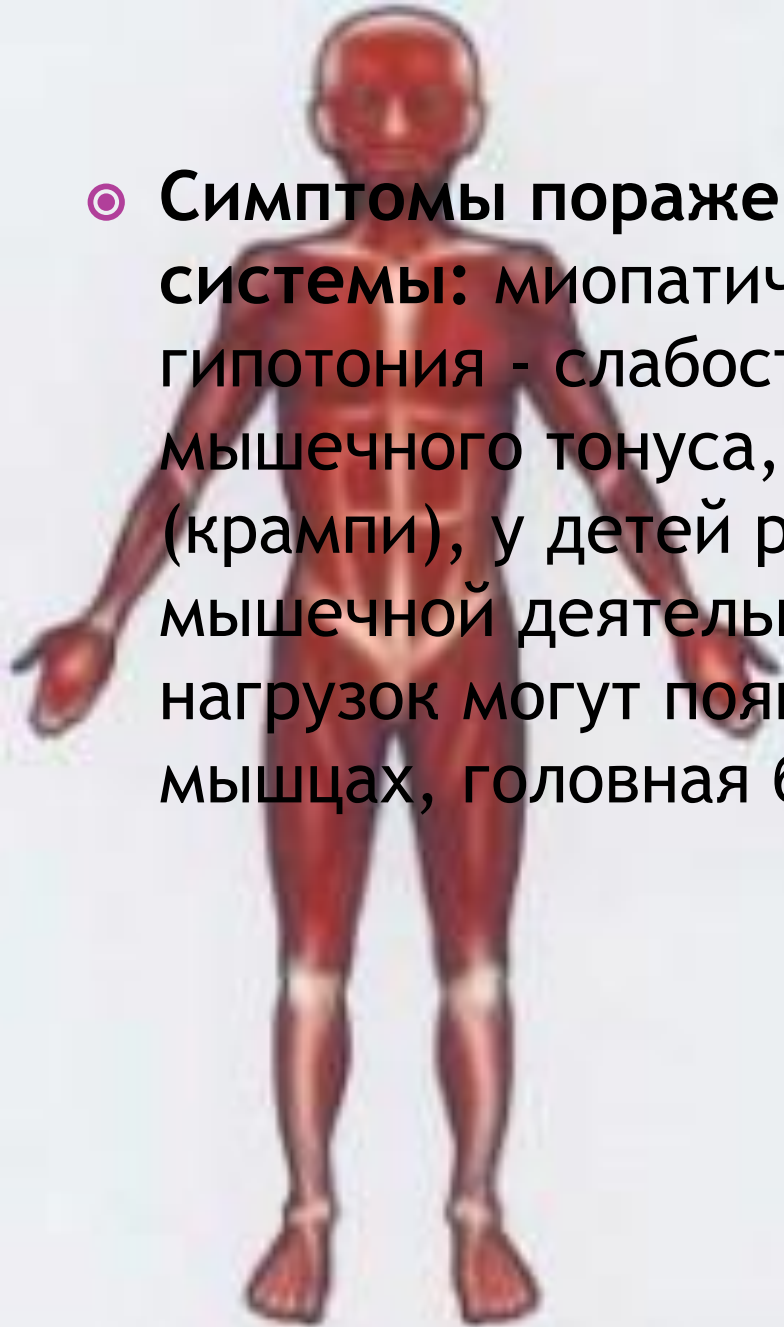




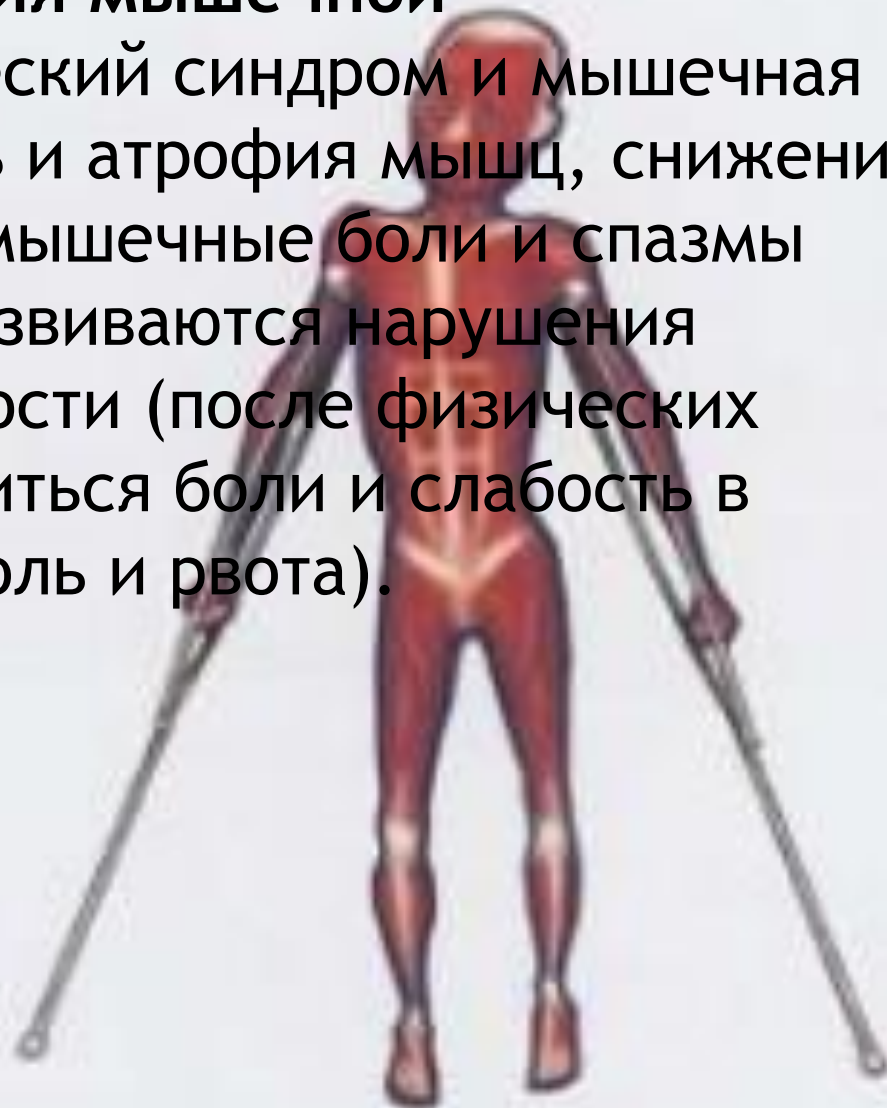


МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ  
ЗАБОЛЕВАНИЯ ХАРАКТЕРИЗУЮТСЯ  
ВЫРАЖЕННЫМ РАЗНООБРАЗИЕМ  
СИМПТОМОВ. ПОСКОЛЬКУ САМЫЕ  
ЭНЕРГОЗАВИСИМЫЕ СИСТЕМЫ -  
МЫШЕЧНАЯ И НЕРВНАЯ СИСТЕМЫ, ОНИ  
ПОРАЖАЮТСЯ В ПЕРВУЮ ОЧЕРЕДЬ,  
ПОЭТОМУ РАЗВИВАЮТСЯ НАИБОЛЕЕ  
ХАРАКТЕРНЫЕ СИМПТОМЫ.

- **Симптомы поражения мышечной системы:** миопатический синдром и мышечная гипотония - слабость и атрофия мышц, снижение мышечного тонуса, мышечные боли и спазмы (кramпи), у детей развиваются нарушения мышечной деятельности (после физических нагрузок могут появиться боли и слабость в мышцах, головная боль и рвота).

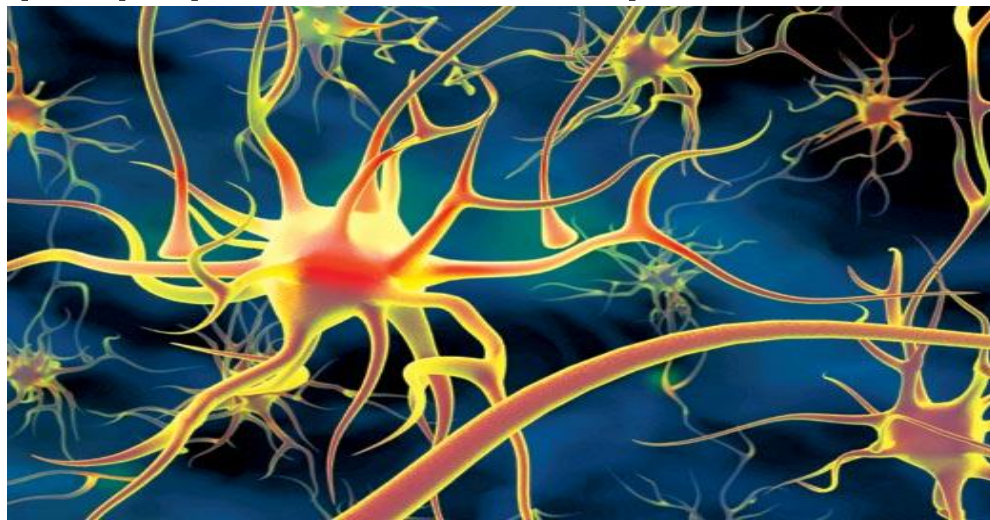


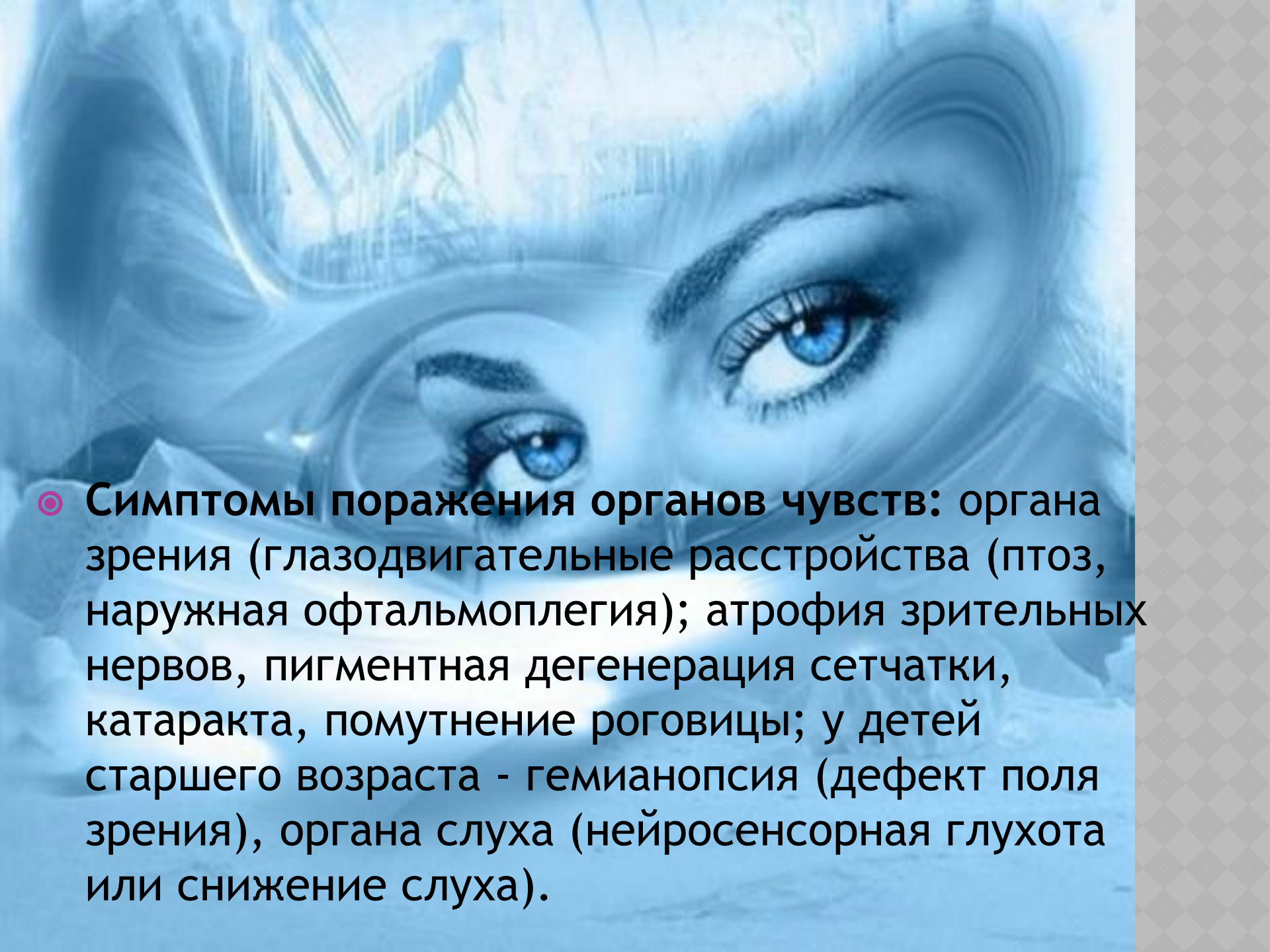
Normal, healthy musculature



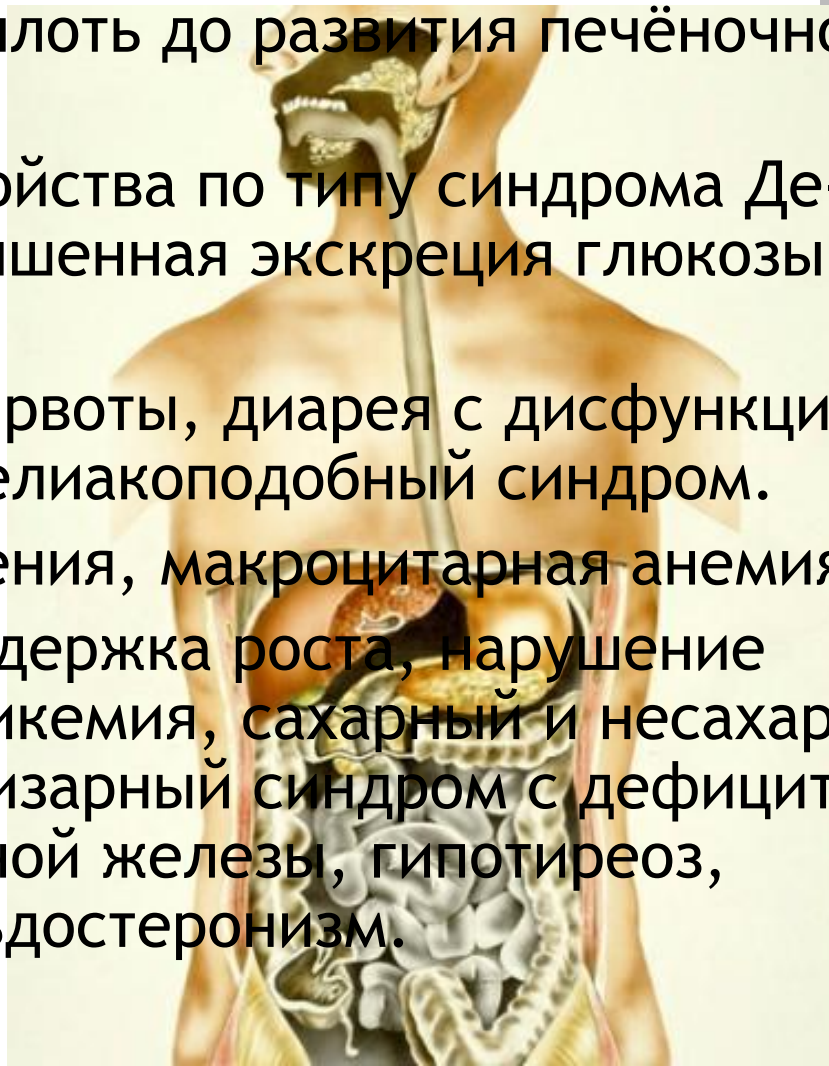
Muscular dystrophy

- **Симптомы поражения нервной системы:** задержка психомоторного развития, регресс приобретённых навыков, различные типы судорог (тонико-клонические, миоклонические), респираторный или нейродистресс-синдромы (периодические апноэ и тахипноэ), повторные коматозные состояния, сопровождающиеся ацидозом крови и увеличением концентрации кетоновых тел, нарушение походки (мозжечковая атаксия), у детей старшего возраста инсультоподобные эпизоды, головные боли, головокружение, периферические нейропатии, атетоз.



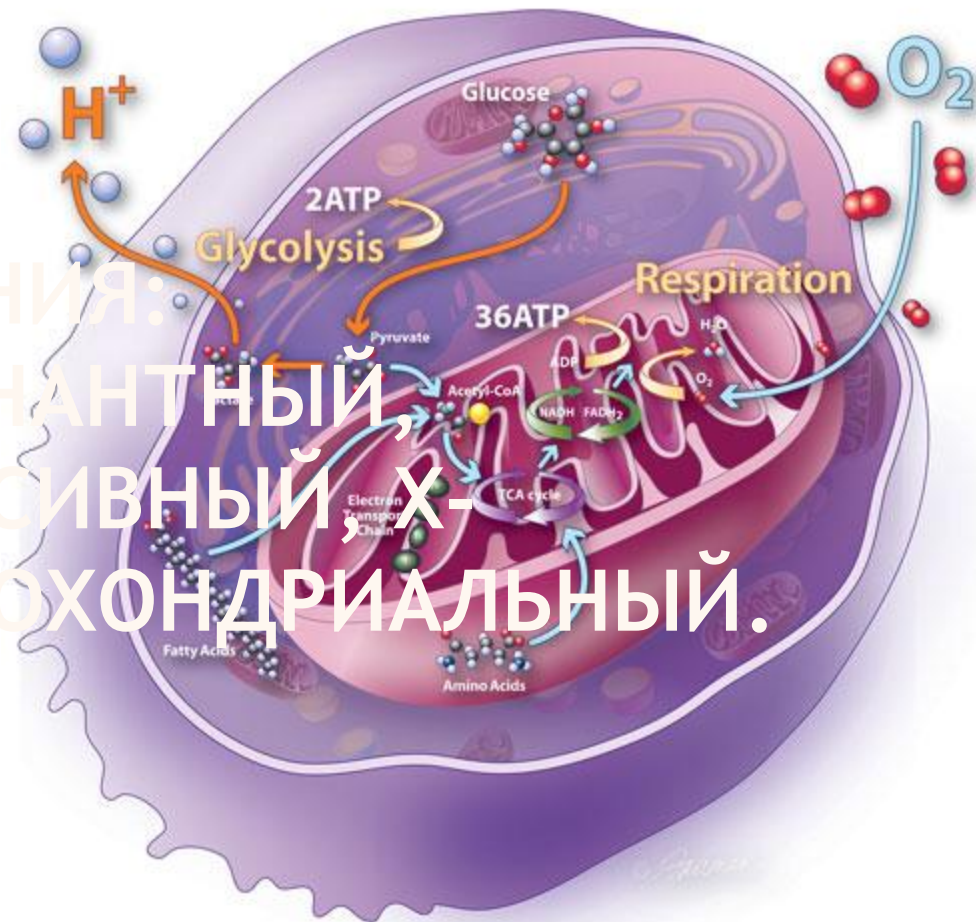
- 
- **Симптомы поражения органов чувств:** органа зрения (глазодвигательные расстройства (птоз, наружная офтальмоплегия); атрофия зрительных нервов, пигментная дегенерация сетчатки, катаракта, помутнение роговицы; у детей старшего возраста - гемианопсия (дефект поля зрения), органа слуха (нейросенсорная глухота или снижение слуха).

- **Симптомы поражения внутренних органов и систем.**  
**Сердца:** кардиомиопатия (дилатационная или гипертрофическая кардиомиопатия), различные блокады сердца (поражение проводящей системы сердца).
- **Печени:** гепатомегалия или увеличение печени с нарушением её функций вплоть до развития печёночной недостаточности.
- **Почек:** тубулярные расстройства по типу синдрома Де-Тони-Дебре-Фанкони (повышенная экскреция глюкозы, аминокислот и фосфатов).
- **ЖКТ:** повторные приступы рвоты, диарея с дисфункцией поджелудочной железы; целиакоподобный синдром.
- **Системы крови:** панцитопения, макроцитарная анемия.
- **Эндокринной системы:** задержка роста, нарушение полового развития, гипогликемия, сахарный и несахарный диабет, гипоталамо-гипофизарный синдром с дефицитом СТГ, дисфункция щитовидной железы, гипотиреоз, гиперпаратиреоз, гиперальдостеронизм.





ТИПЫ НАСЛЕДОВАНИЯ:  
АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНЫЙ,  
АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНЫЙ, Х-  
СЦЕПЛЕННЫЙ, МИТОХОНДРИАЛЬНЫЙ.

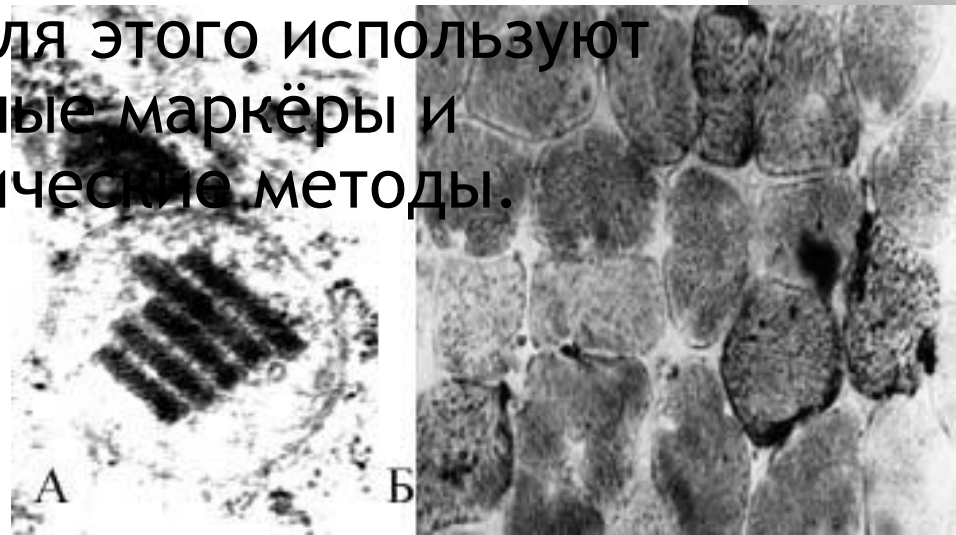


## ПРИ ЛАБОРАТОРНОМ ИССЛЕДОВАНИИ ОБРАЩАЮТ ВНИМАНИЕ НА ХАРАКТЕРНЫЕ ПРИЗНАКИ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ БОЛЕЗНЕЙ:

- наличие ацидоза;
- повышенные уровни лактата и пирувата в крови, увеличение индекса лактат/ пируват более 15, особенно усиливающиеся при нагрузке глюкозой или физическими упражнениями;
- гиперкетонемию; гипогликемию;
- гипераммониемию; повышение концентрации ацетоацетата и 3-оксибутирата;
- увеличение соотношения 3-гидроксимасляной кислоты/ацетоуксусной кислоты в крови;
- повышенное содержание аминокислот в крови и моче (аланина, глутамина, глутаминовой кислоты, валина, лейцина, изолейцина);
- повышенные уровни жирных кислот в крови; гиперэкскрецию органических кислот с мочой;
- снижение уровня карнитина в крови;
- увеличение содержания миоглобина в биологических жидкостях;
- снижение активности митохондриальных ферментов в миоцитах и фибробластах.

# МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Один из важных маркёров митохондриальных болезней - феномен «рваных» красных волокон [феномен RRF (*ragged red fibres*)], установленный в 1963 г. Он связан с образованием вследствие пролиферации и очагового скопления генетически изменённых аномальных митохондрий по краю мышечного волокна. Этот феномен выявляют при световой микроскопии с использованием специальной окраски Гомори, однако в последние годы для этого используют различные митохондриальные маркёры и разнообразные иммунологические методы.





# К другим морфологическим признакам митохондриальной патологии относят:

резкое увеличение размеров митохондрий;  
накопление гликогена, липидов и конгломератов кальция в субсарколемах;  
снижение активности митохондриальных ферментов;  
нарушенное распределение гранул активности ферментов сукцинатдегидрогеназы (СДГ), НАДН-оксидоредуктазы, цитохром С-оксидазы и др.



## Критерии диагностики

Выделяют 2 группы критериев диагностики митохондриальных болезней. Основные критерии диагностики (первая группа).

### Клинические:

- установленные диагнозы: синдромы MERRF, MELAS, NARP, MNGIE, Пирсона, нейропатия Лебера, болезни Лея, Альперса;
- наличие 2 или комбинация следующих признаков:
  - мультисистемного поражения, патогномоничного для болезней дыхательной цепи;
  - прогрессирующего течения с эпизодами экзациеребрации или наличия митохондриальных мутаций в семье;
  - исключения метаболических и других заболеваний проведением соответствующих тестов.

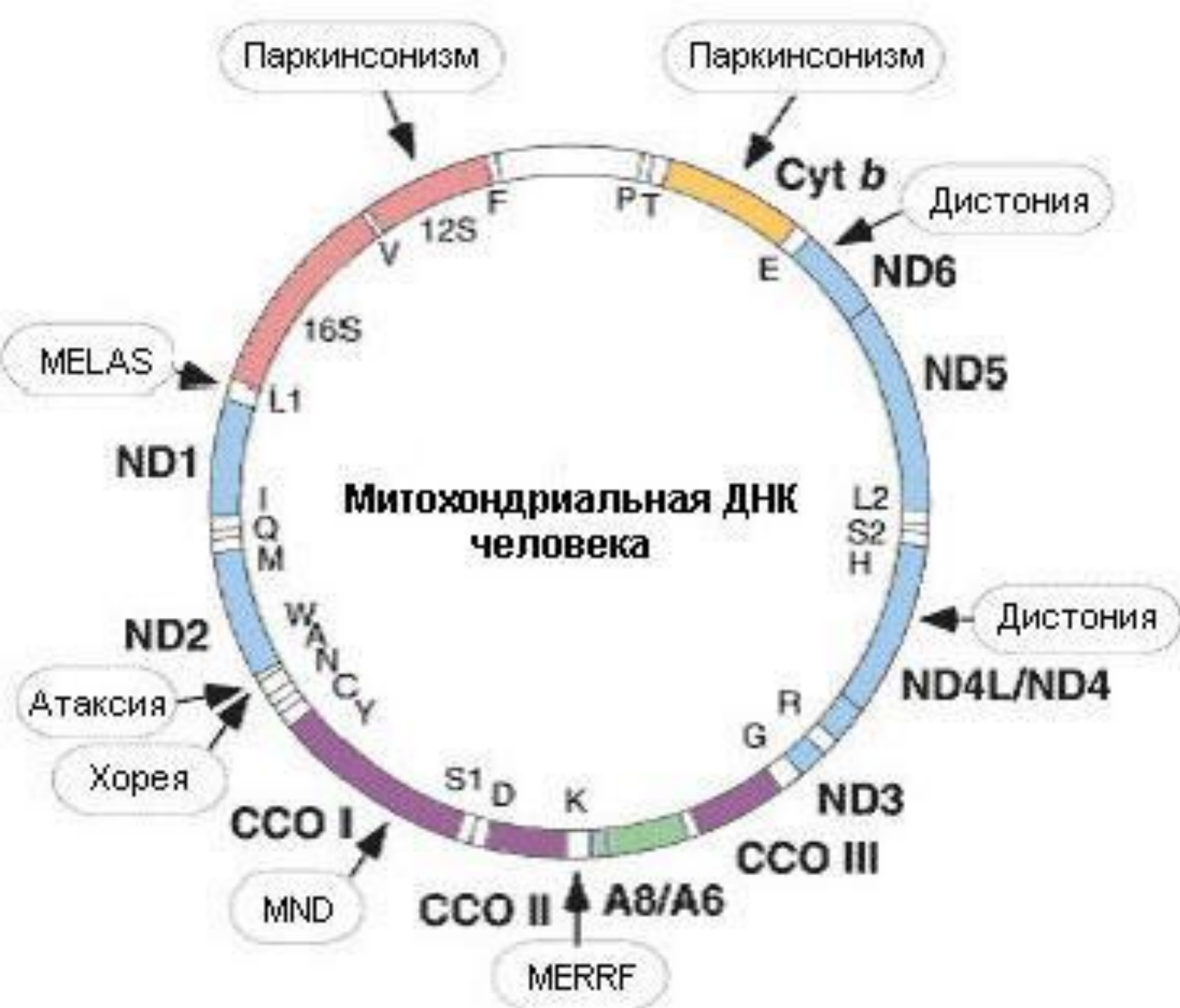
Гистологические - обнаружение феномена RRF более чем в 2% мышечной ткани.

### Энзиматические:

- цитохром С-оксидазонегативные волокна;
- снижение активности энзимов комплекса дыхательной цепи (<20% нормы в ткани, <30% в клетках или нескольких тканях).

Функциональные - снижение синтеза АТФ в фибробластах более 3 стандартных отклонений.

Молекулярно-генетические - патогенетически значимые мутации ядерной или мтДНК.



- Дополнительные критерии диагностики (вторая группа).
- Клинические - неспецифические симптомы, встречающиеся при болезнях дыхательной цепи (мертвоорождение, снижение двигательной активности плода, ранняя неонатальная смерть, двигательные расстройства, нарушение развития, нарушение мышечного тонуса в неонатальном периоде).
- Гистологические - малый процент феномена RRF, субсарколеммальное накопление митохондрий или их аномалий.
- Энзиматические - низкая активность ферментов дыхательного комплекса (20-30% нормы в ткани, 30-40% - в клетках или клеточных линиях).
- Функциональные - снижение синтеза АТФ в фибробластах на 2-3 стандартных отклонения или отсутствие роста фибробластов в среде с галактозой.
- Молекулярно-генетические - обнаружение мутаций ядерной или мтДНК с предположительной патогенетической связью.
- Метаболические - обнаружение одного или более метаболитов, указывающих на нарушение клеточной биоэнергетики.

**Синдром MERRF** (англ. *Myoclonic Epilepsy with Ragged Red Fibers*, миоклоническая эпилепсия с рваными мышечными волокнами) — редкое митохондриальное заболевание, вызываемое мутациями в следующих генах: MTTK, MTTK1 MTTN,MTTS1,MTTF. Симптомы MERRF также проявляются при мутациях гена MTND5.

**Синдром NARP-** невропатия, атаксия, пигментный ретинит.

**Синдром MNGIE (Mitochondrial neurogastrointestinal encephalopathy syndrome)** является редким аутосомно-рецессивным митохондриальным заболеванием, обычно появляющимся между вторым и пятым десятилетиями жизни. В отличие от типичных митохондриальных заболеваний, вызванных митохондриальной ДНК (мтДНК) мутациями, MNGIE вызывается мутациями в TYMP гена, который кодирует фермент тимидинфосфорилазы.



*That's all Folks!*