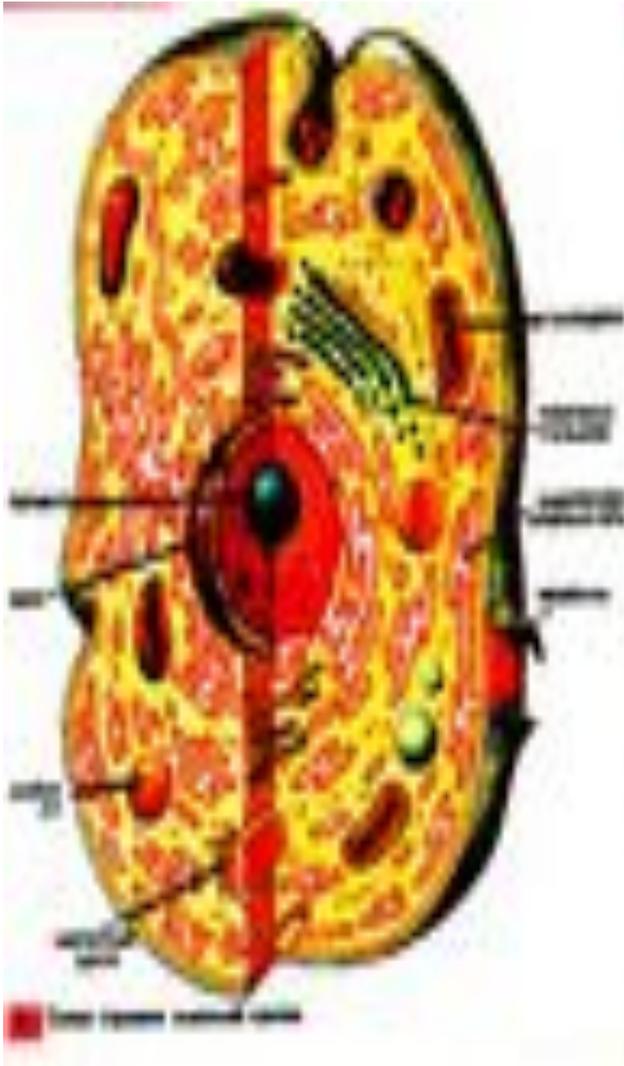


# МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ

- .

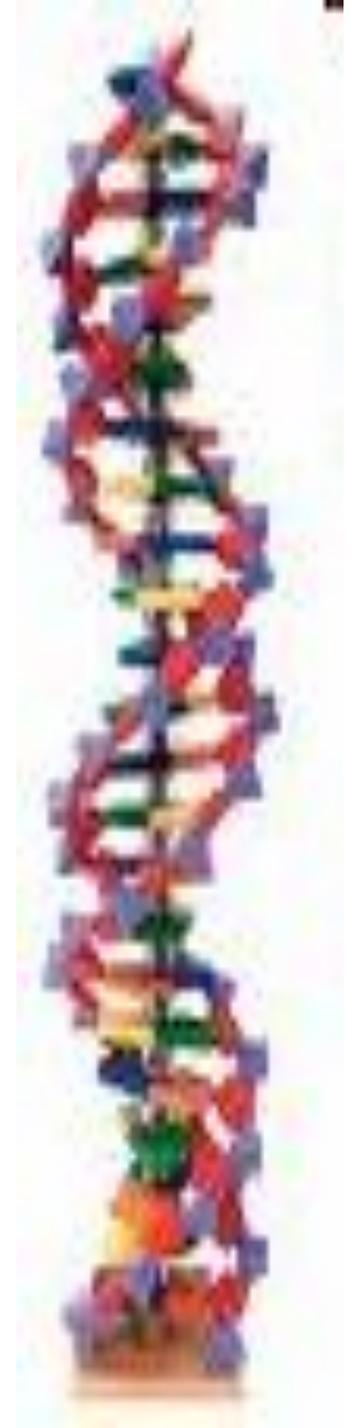
# МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ

Гетерогенная группа патологических состояний, обусловленных генетическими, структурными, биохимическими дефектами митохондрий



Каждая клетка организма содержит от нескольких сотен до тысяч органелл - митохондрий, содержащих от 2 до 10 кольцевых молекул митохондриальной ДНК (мтДНК), состоящей из двух комплементарных нитей ДНК, способных к репликации, транскрипции и трансляции независимо от ядерной ДНК (ядДНК). Митохондрия является отдельной единицей, способной к самовоспроизведению.

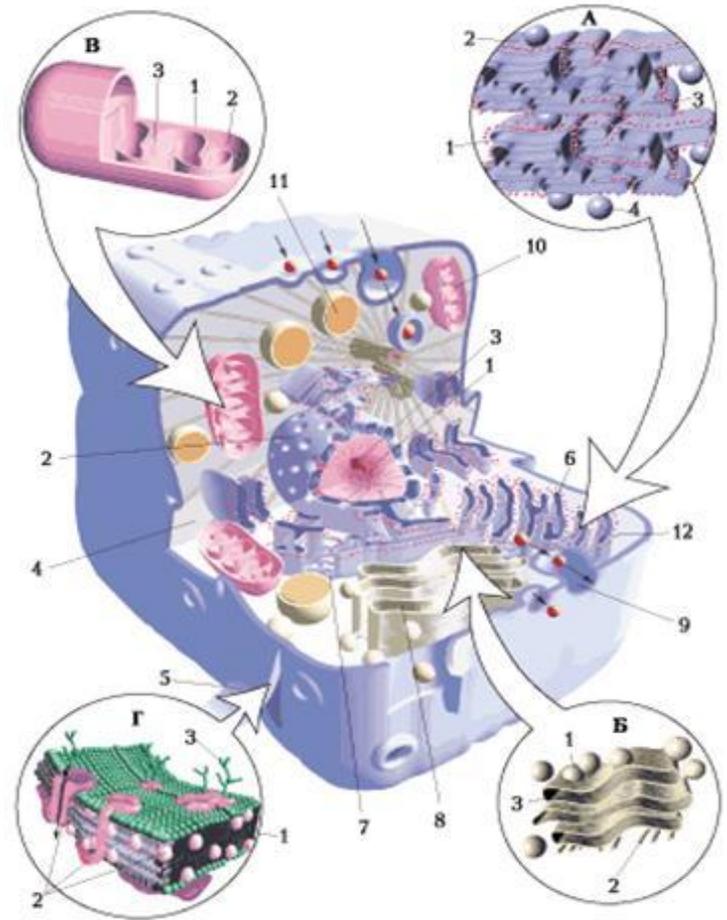
- Митохондриальная ДНК (мтДНК) человека содержит всего 37 генов; остальные примерно 25 тыс. генов, кодирующих белки, находятся в хромосомах в ядрах клеток.



- Каждая из митохондриальных хромосом кодирует 13 белков для 30 ферментов, ответственных за синтез АТФ, а также 2 рибосомальные и 22 транспортные РНК, участвующие в митохондриальном синтезе белка.

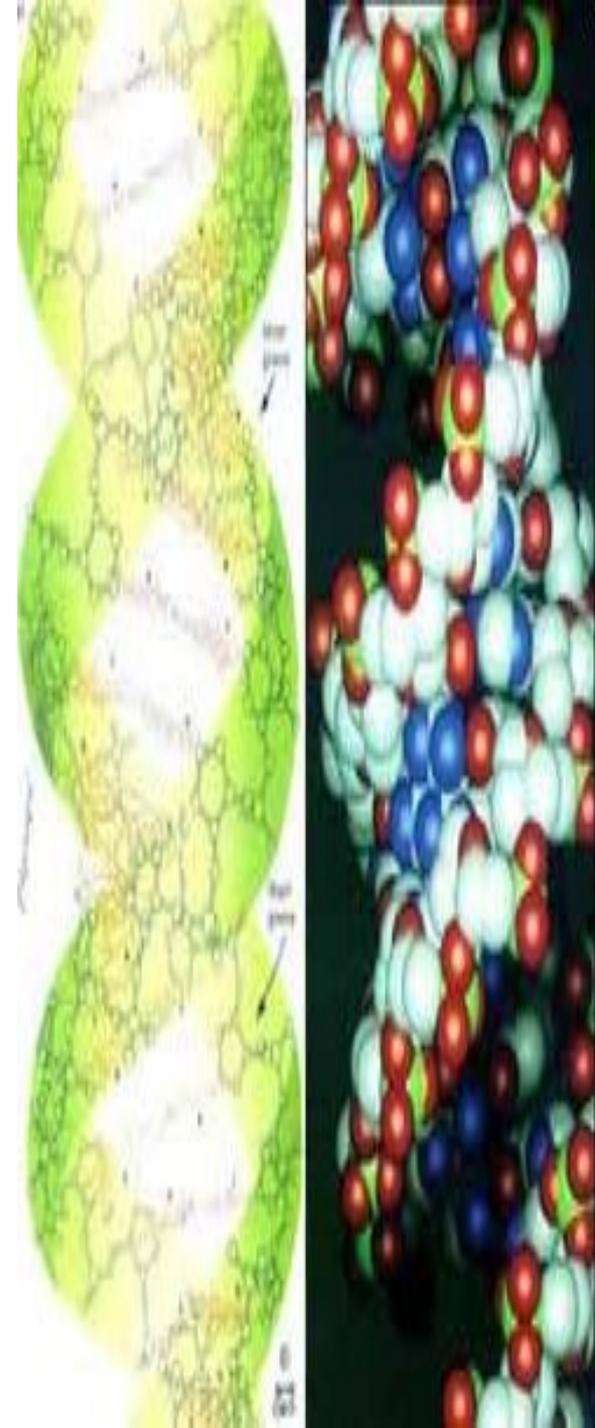


- Большая часть белков митохондрий (около 70) кодируется генами ядерной ДНК.
- Синтезируются эти полипептиды на рибосомах эндоплазматической сети и по ее каналам транспортируются к месту сборки в М. Таким образом контролируется работа "независимых" митохондрий, осуществляется централизованная регуляция их функций в соответствии с энергетическими потребностями всей клетки.
- Митохондрии представляют собой результат объединенных усилий двух геномов и двух аппаратов транскрипции и трансляции.

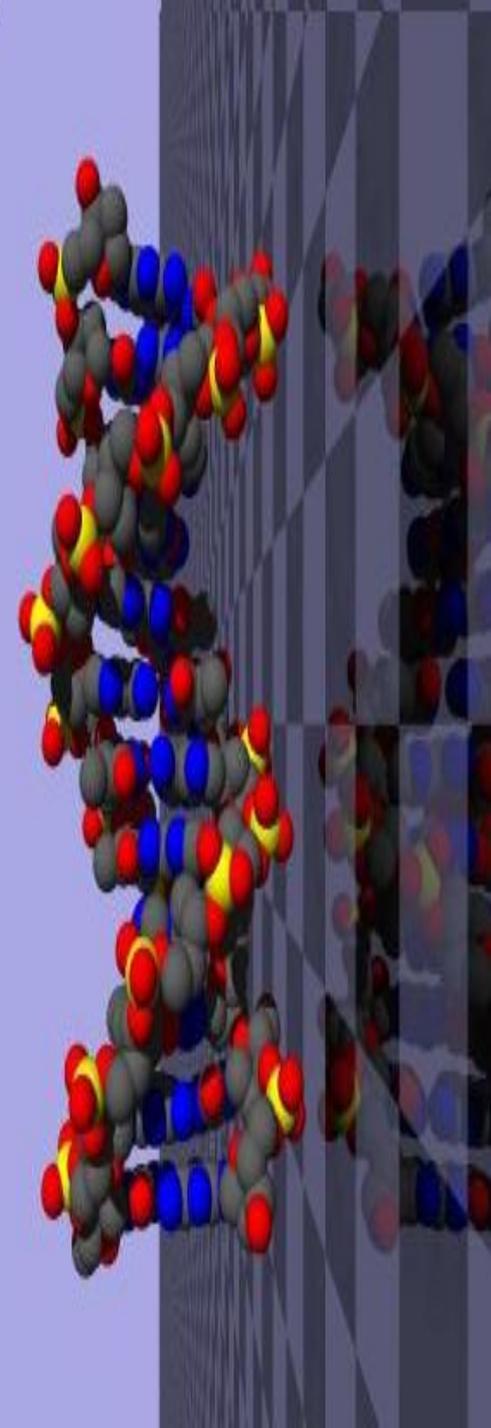


# Особенности наследования МЗ

- Вследствие двойного кодирования компонентов мультиферментных комплексов, могут иметь любой тип наследования.
- Гетерогенность симптоматики затрудняет клиническую диагностику этих заболеваний.



- Одновременно в клетке могут сосуществовать нормальный (дикий) и мутантный типы мтДНК, что принято обозначать термином **гетероплазмия**.
- Оба типа мтДНК в процессе деления клетки распределяются случайным образом между дочерними клетками. Поэтому в последующих поколениях часть клеток будет обладать только нормальной мтДНК, часть – только мутантной, а третья часть - и тем и другим типом мтДНК.
- Свободные радикалы, я-белки-гестоны, **ДНК-мутации накапливаются в 10-20 раз быстрее, чем в ядерной ДНК.**

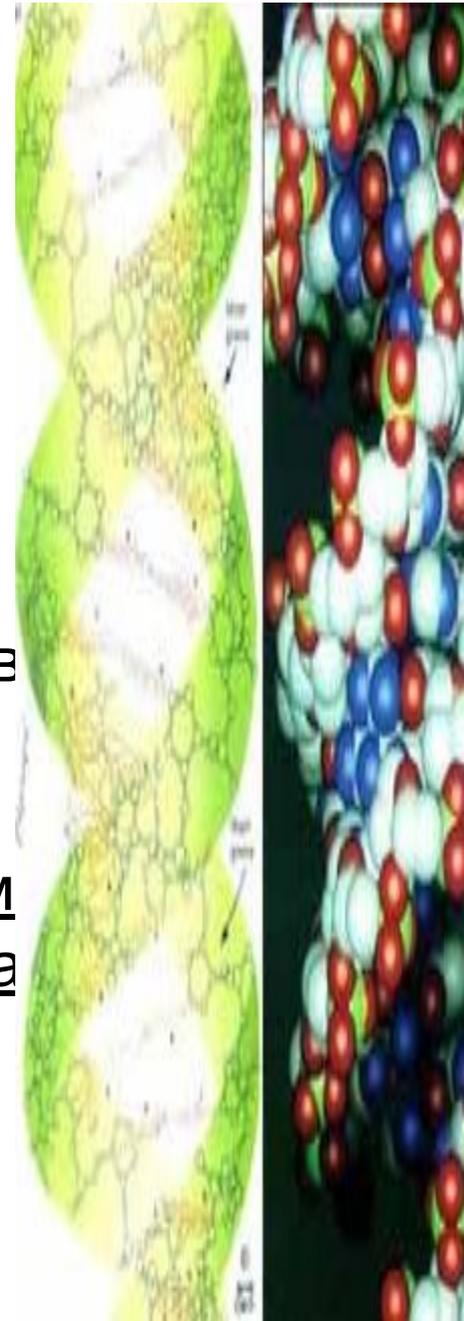


Наследование мутаций в митохондриальном геноме носит особый характер.

Если гены, заключенные в ядерной ДНК, дети получают поровну от обоих родителей, то митохондриальные гены передаются потомкам только от матери.

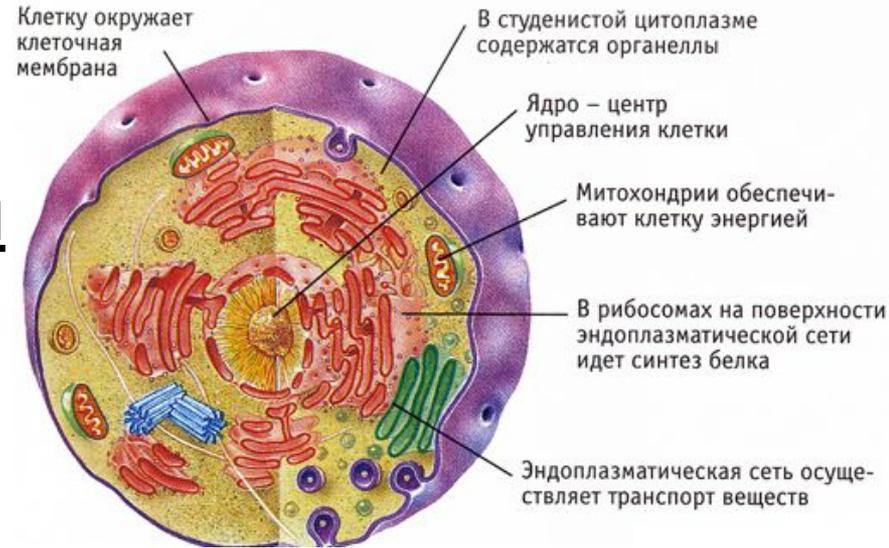
Это связано с тем, что всю цитоплазму с содержащимися в ней митохондриями потомки получают вместе с яйцеклеткой, в то время как в сперматозоидах цитоплазма практически отсутствует.

По этой причине женщина с митохондриальным заболеванием передаёт его всем своим детям, а больной мужчина - нет.

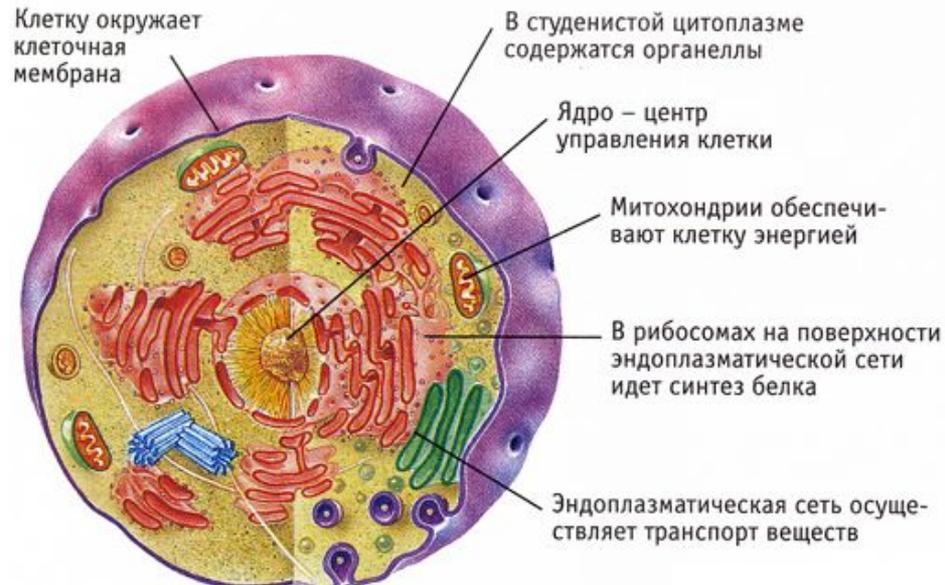


В составе митохондрий  
мтДНК наследуется по  
материнской линии

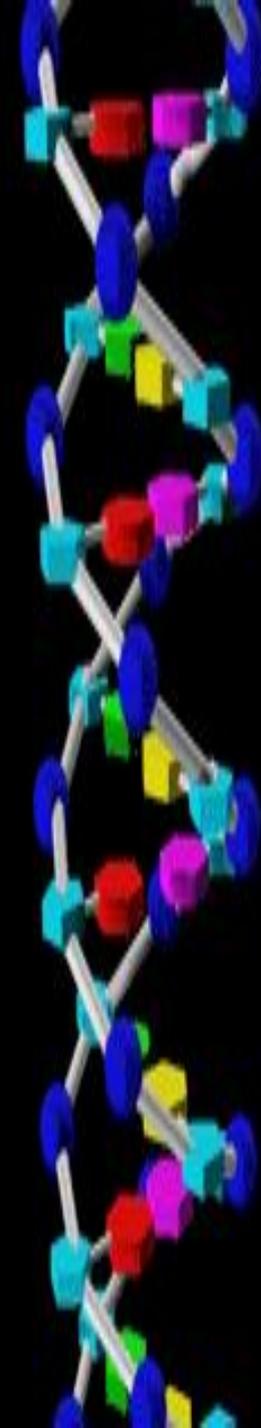
- Человек с мутацией в митохондриальном гене несет смесь нормальной и мутантной ДНК, соотношение митохондрий с мутантными и нормальными геномами может быть каким угодно, поэтому выраженность митохондриальных заболеваний у разных больных неодинаковая.



- В подобных случаях мутации поначалу могут вообще не иметь внешних проявлений.
- Нормальные митохондрии до поры до времени обеспечивают клетки энергией, компенсируя недостаточность функции митохондрий с дефектами.
- **это объясняет длительный бессимптомный период при многих митохондриальных заболеваниях.**



- Однако рано или поздно наступает момент, когда дефектные формы накапливаются в количестве, достаточном для проявления патологических признаков.
- Возраст манифестации заболевания варьирует у разных больных. **Раннее начало заболевания приводит к более тяжелому течению и прогнозу.**



- **Основная функция митохондрии, производство клеточной энергии, осуществляется дыхательной цепью.**
- Дыхательная цепь локализуется во внутренней мембране митохондрии
- Конечным результатом окислительного фосфорилирования является производство энергии - синтез АТФ.
- Дефекты ферментов дыхательной цепи приводят к уменьшению синтеза АТФ.



- Поступивший в цикл Кребса ацетил-СоА является конечным продуктом катаболизма углеводов, липидов и аминокислот (фенилаланин, тирозин, лейцин и изолейцин-130).
- За один оборот цикла, происходит окисление молекулы ацетил-СоА. Цикл Кребса в энергетическом отношении является более эффективным процессом, чем анаэробный гликолиз.
- Полный распад одной молекулы глюкозы дает 38 молекул АТФ, 24 из которых образуются в цикле Кребса.

Ацетил-СоА (C<sub>2</sub>)

H<sub>2</sub>S-СоА

①

Оксалоцетат (C<sub>4</sub>)

Лимонная кислота (C<sub>6</sub>)

②

3 АТФ

Яблочная кислота (C<sub>4</sub>)

Цис-аконитовая кислота (C<sub>6</sub>)

②

⑦

Фумаровая кислота (C<sub>4</sub>)

Изолимонная кислота (C<sub>6</sub>)

③

2 АТФ

2 АТФ

⑥

Янтарная кислота (C<sub>4</sub>)

α-кетоглутаровая кислота (C<sub>5</sub>)

④

Сукцинил-СоА (C<sub>4</sub>)

⑤

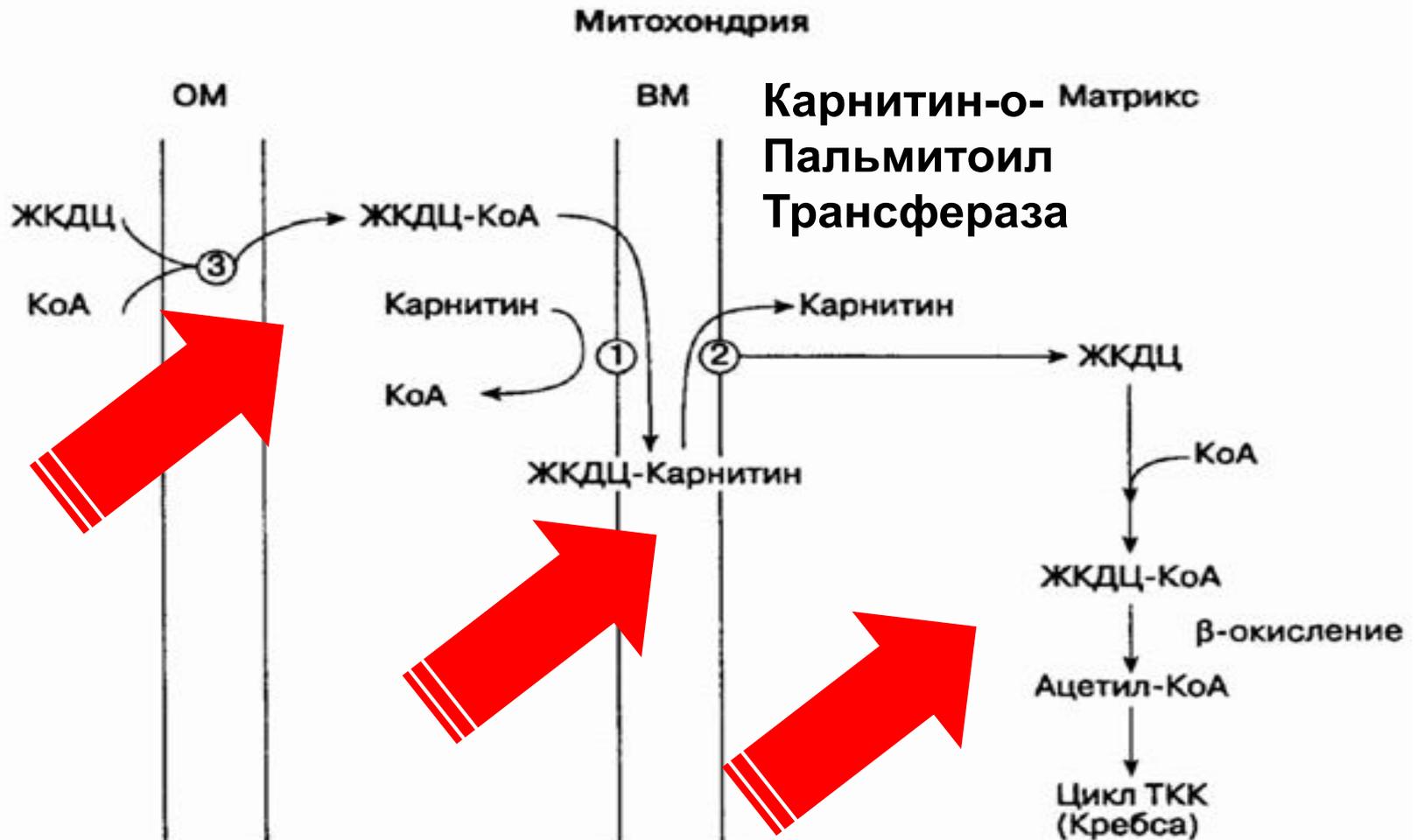
1 АТФ



Цикл Кребса (цикл лимонной кислоты)

# Окисление липидов

Митохондриальное окисление жирных кислот — главный источник энергии для сокращения миокарда, при голодании и мышечной работе. 131 молекула АТФ



# Карнитин

( $\beta$ -гидрокси- $\gamma$ -триметиламиномасляная кислота) — важный кофактор транспорта длинноцепочечных жирных кислот через митохондриальные мембраны.

- Дефекты трансмембранного переносчика карнитина (угнетена реабсорбция карнитина в канальцах почки) приводят к системному дефициту карнитина.
- **Клинически: кардиомегалия, кардиомиопатия, фиброэластоз эндокарда, энцефалопатия (возможна кома), миопатия, гипогликемия, гипераммониемия.**
- Преимущественно миопатический дефект: накопление липидов в скелетных мышцах, содержание карнитина в печени и сыворотке нормально.

# Карнитиновая кардиомиопатия

- Изолированная карнитиновая КМП клинически проявляется с 3-5 месяцев, имеет плохой прогноз, смерть наступает внезапно вследствие метаболического стресса.
- Асистолия связана с тяжелой гипогликемией, возможна патологическая брадикардия.

- Миопатический синдром определяется как прогрессирующая мышечная слабость, которая, за небольшими исключениями, проявляется в детстве.
- Отмечается слабость пояса конечностей, но также поражается мускулатура лица и глотки.
- У половины и более пациентов отмечается высокая активность КФК, и почти у всех — характерные для миопатии изменения электромиограммы (ЭМГ).

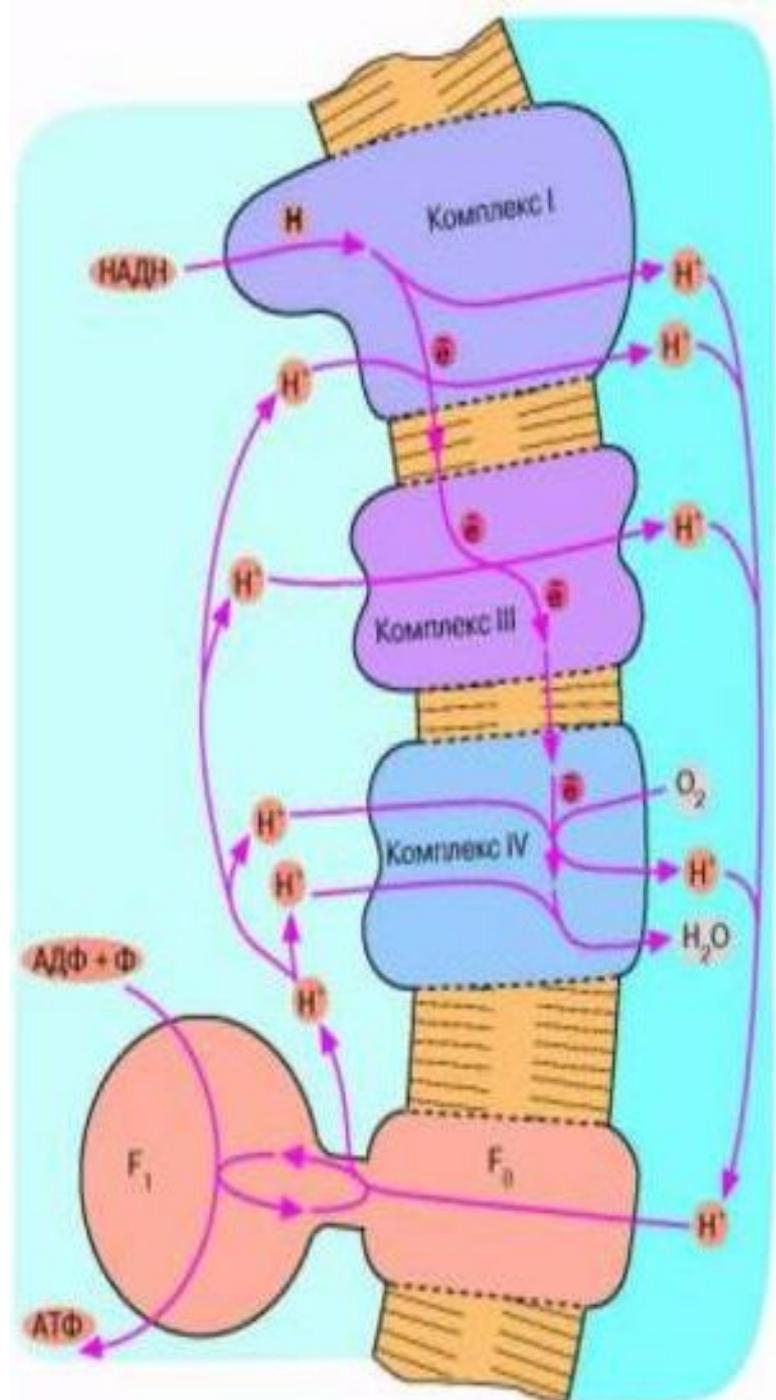
# Митохондриальное окисление длинноцепочечных жирных кислот последовательно осуществляют КПТ1 и 2

- При дефекте гена CPT1 развивается печёночная форма недостаточности фермента,
- дефект гена CPT2 вызывает у взрослых миопатию (мышечная слабость, подёргивания, миоглобинурия),
- дефект гена CPT2 вызывает у новорождённых — фатальную печёночную форму (гипераммониемия, увеличенная активность сывороточных трансаминаз, гепатомегалия, некетолическая гипогликемия, кома).
- Для недостаточности КПТ типа 2 также характерна кардиомегалия.

# Синдром Рея

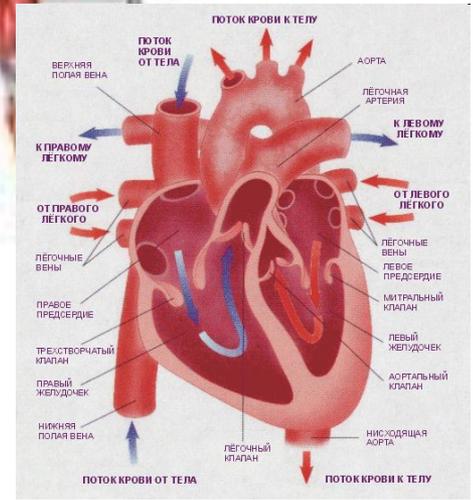
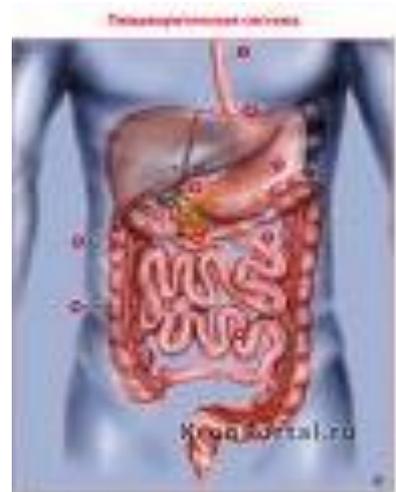
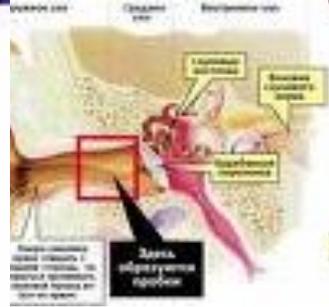
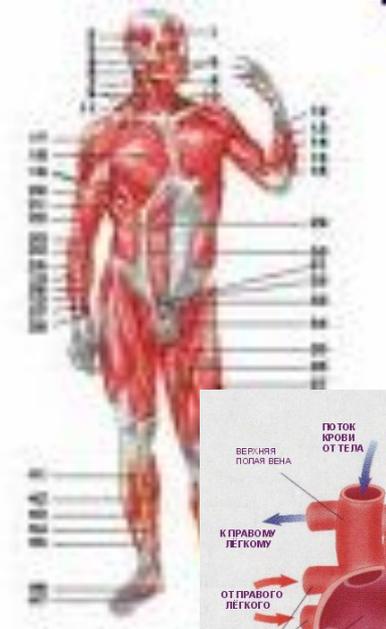
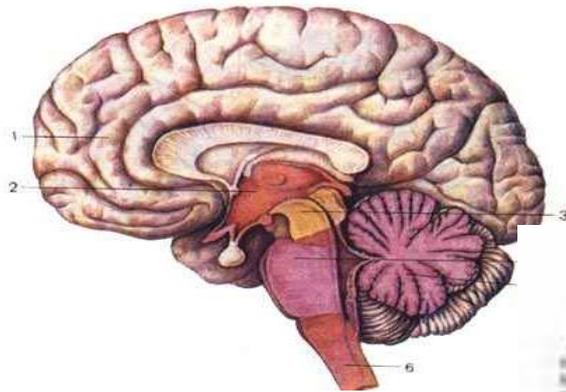
- Острая энцефалопатия с отёком мозга и жировой инфильтрацией органов (преимущественно, печени), возникает у ранее здоровых новорождённых, детей и подростков (чаще в возрасте 4–12 лет), часто связан с предшествующей вирусной инфекцией (например, ветряная оспа или грипп А) и приёмом препаратов, содержащих ацетилсалициловую кислоту.
- Органы мишени - ЦНС, печень, мышцы

Механизм дыхательного фосфорилирования в митохондриях. Ферментные комплексы I, III и IV катализируют перенос электронов от НАДН к  $O_2$  с образованием воды. Перенос электронов сопряжен с откачкой ионов  $H^+$ . Возвращение ионов  $H^+$  через  $F_0F_1$ , приводит к синтезу АТФ



- Частоту дисфункции дыхательной цепи оценивают от 1 на 5-10 тысяч до 4-5 на 100 тысяч новорожденных
- Необходимость исключать их возникает при наличии мультисистемных проявлений, которые не укладываются в обычный диагноз.
- Известно около 50 синдромов, вызванных нарушением функций митохондрий.

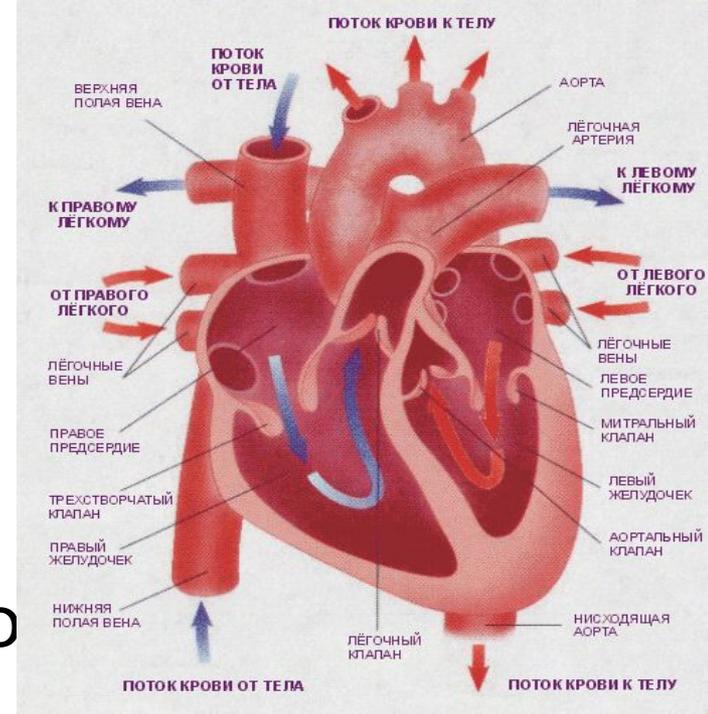
- Наиболее энергозависимыми, а потому уязвимыми являются мозг, сердце, скелетные мышцы, сенсорные органы, почечные канальцы, эндокринная система, печень, костный мозг и желудочно-кишечный (ЖК) тракт.



- Первоначально МБ рассматривали как **нервно-мышечную патологию или как митохондриальные энцефаломиелопатии**. Нервно-мышечная патология обычно бывает представлена судорогами, деменцией, атаксией, оптической нейропатией, ретинопатией, нейросенсорной глухотой, периферической нейропатией, миопатией.
- Однако показано, что около **33%** **пациентов с МБ имеют нормальный интеллект и отсутствие нервно-мышечных проявлений**

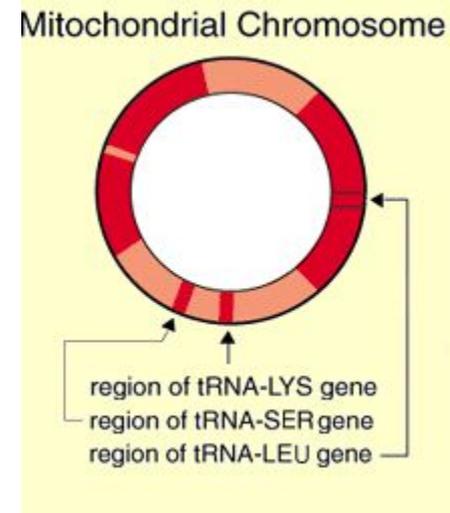
- Сердечная патология при МБ в большинстве случаев представлена кардиомиопатией и дефектами проводимости,
- Эндокринопатии - гипогликемией и сахарным диабетом. Часто встречается синдром Фанкони,
- Дисфункция костного мозга может быть в виде сидеробластической анемии.
- Разнообразные ЖК проявления - анорексия, синдром циклической рвоты, дисфагия, хроническая диаррея, атрофия ворсинок, хроническая псевдообструкция кишечника, нарушения перистальтики, панкреатическая дисфункция и др. характерны для многих МБ.

- Митохондриальная дисфункция может проявляться преимущественным поражением миокарда.
- Экспериментальными и клиническими исследованиями последних лет установлено, что при **«идиопатических» кардиомиопатиях** происходят нарушения окислительного фосфорилирования, связанные со снижением активности митохондриальной электронно-транспортной системы вследствие мутации мт- или я-ДНК.



- Описаны КМП при дефиците цитохром С-оксидазы, снижении активности I и IV или II и III комплексов цепи дыхательных ферментов митохондрий, низкой активности пальмитоил-коэнзим А дегидрогеназы, связанной со снижением функции ацетил-коэнзим А дегидрогеназы длинных цепей.

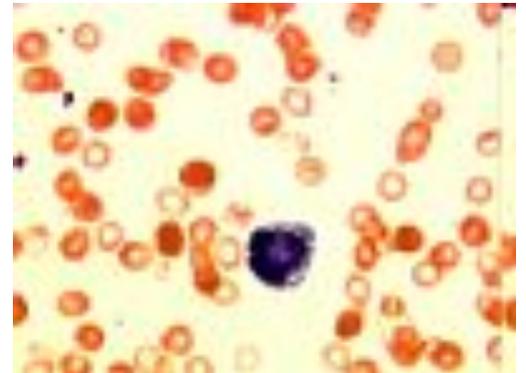
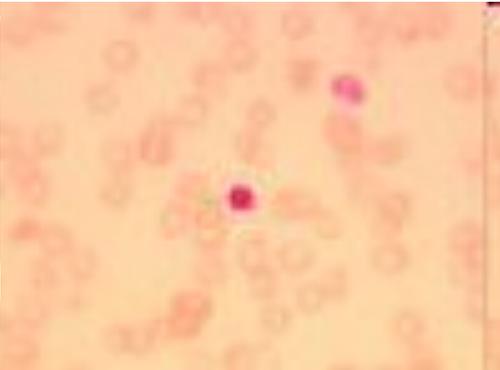
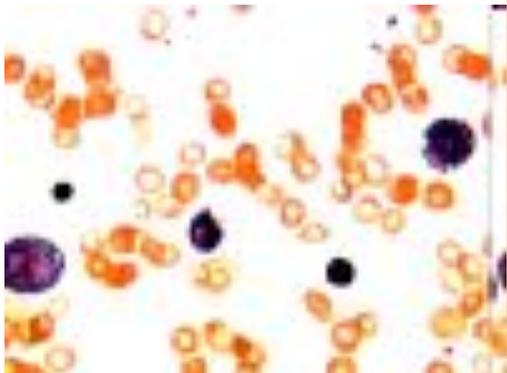
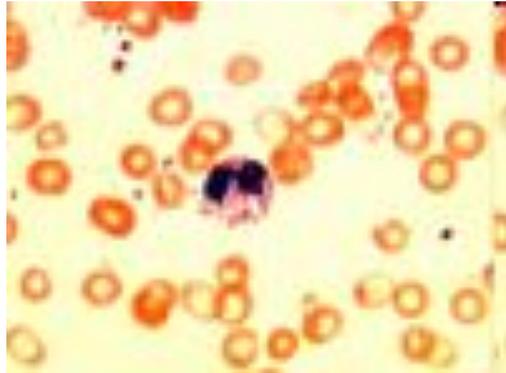
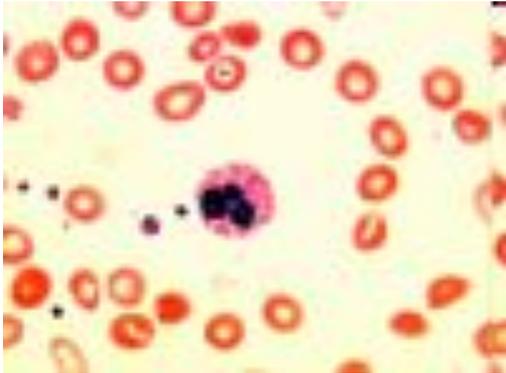
- **Точная генетическая диагностика нарушений окислительного фосфорилирования затруднительна** по причине выраженной генетической гетерогенности, клинического полиморфизма и семейного полиморфизма, связанных с неравномерным тканевым распределением нормальной и мутантной митохондриальной ДНК.
- Даже в тех случаях, когда имеются описания относительно устойчивых симптомокомплексов, обусловленных мутациями митохондриальной ДНК, дифференциальный диагноз можно поставить только с привлечением и биохимических методов, и методов ДНК-диагностики.



- Клиническая симптоматика, степень тяжести и исходы МП у детей варьируют в широких пределах. Главным прогностическим маркером смертности и заболеваемости является возраст появления первых симптомов МП. Несмотря на высокую летальность, особенно в первые годы жизни, долгосрочное наблюдение выживших больных свидетельствует о том, что 62% детей >5 лет имеют либо умеренные нарушения, либо нормальные функциональные исходы.

# ***Синдром Пирсона ( Pearson syndrome )***

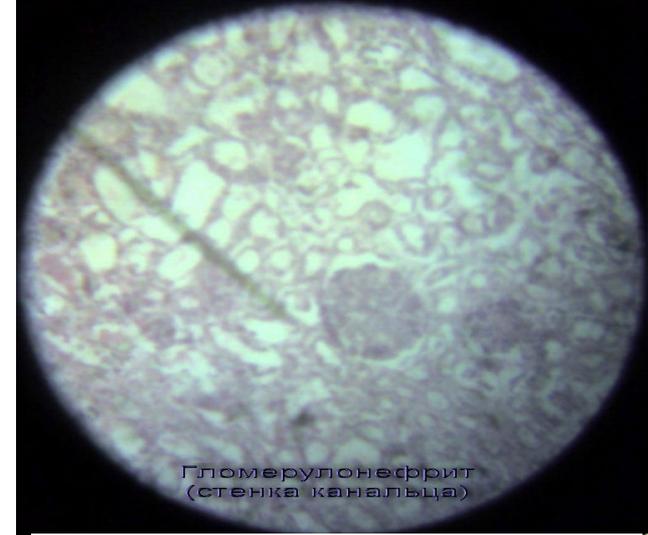
- Был описан Pearson в 1979 г.  
Характерными признаками считают:
- Упорную сидеробластную анемию с вакуолизацией эритроидных и миелоидных предшественников.
- Пациенты могут иметь зависимость от переливаний крови макроцитарную анемию с нейтропенией и тромбоцитопенией.
- Дисфункцию поджелудочной железы



- МБ в основе мультиорганного патологического процесса при СП лежат делеции мтДНК.
- Фенотип и клиническое течение определяются долей аномальной мтДНК (гетероплазмия).
- У пациентов с СП обнаруживают в большинстве случаев крупные делеции мтДНК.
- Аномалии митохондриального генома обнаруживают во всех тестированных тканях, что подтверждает мультисистемность МБ.
- Клиническая тяжесть заболевания не зависит от количества делетированного материала и протяженности делеции мтДНК

- Большинство пациентов не достигают возраста 4-х лет. У пациентов, проживших несколько лет, в дальнейшем развиваются признаки синдрома Кернса-Сейра (Kearns-Sayre syndrome) с энцефаломиелопатической офтальмоплегией, пигментной ретинопатией и церебральным синдромом.
- Считают, что СП и синдром Кернса-Сейра имеют **общий патогенетический механизм.**
- Различие фенотипов может определяться первоначальным количеством делетированной мтДНК и селекцией в различных тканях.

- У большинства - вовлечение в патологический процесс поджелудочной железы, сочетающееся иногда с инсулинзависимым сахарным диабетом.
- Панкреатическая недостаточность может иметь следствием хроническую диарею и задержку развития.
- Гистология – (аутопсия) - уменьшение размеров и количества островков, фиброз и ацинарная атрофия.
- В дальнейшем - нарушения перистальтики кишечника, рвота, гастропарез и псевдообструкции.
- Недостаточность функции печени, стеатоз, гемосидероз, цирроз.
- Посмертное исследование выявляет портальную дилатацию, фиброз, холестааз и гепатоцеллюлярный



Гломерулонефрит  
(стенка канальца)

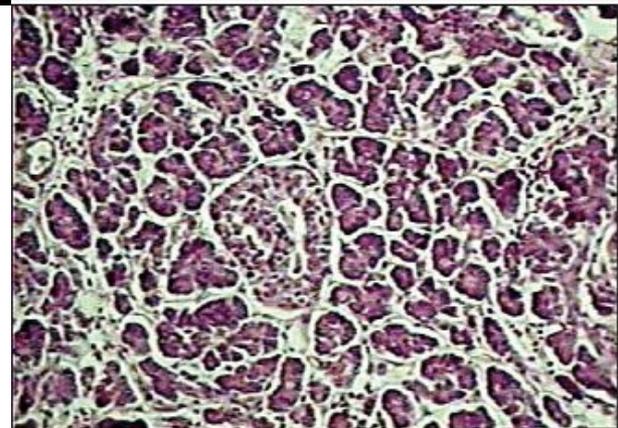
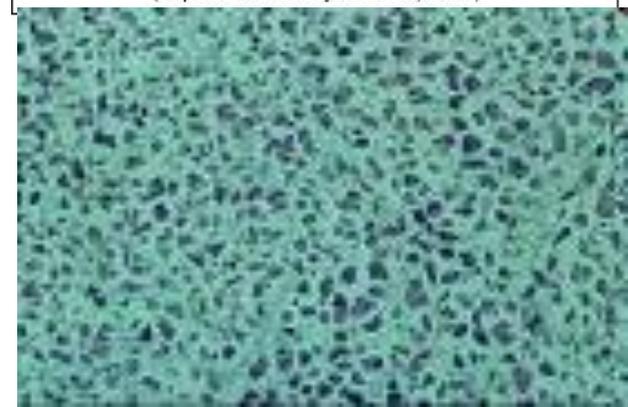


Рис. 2. Фиброз поджелудочной железы  
(Окраска Hematoxylin+Eosin, X100)

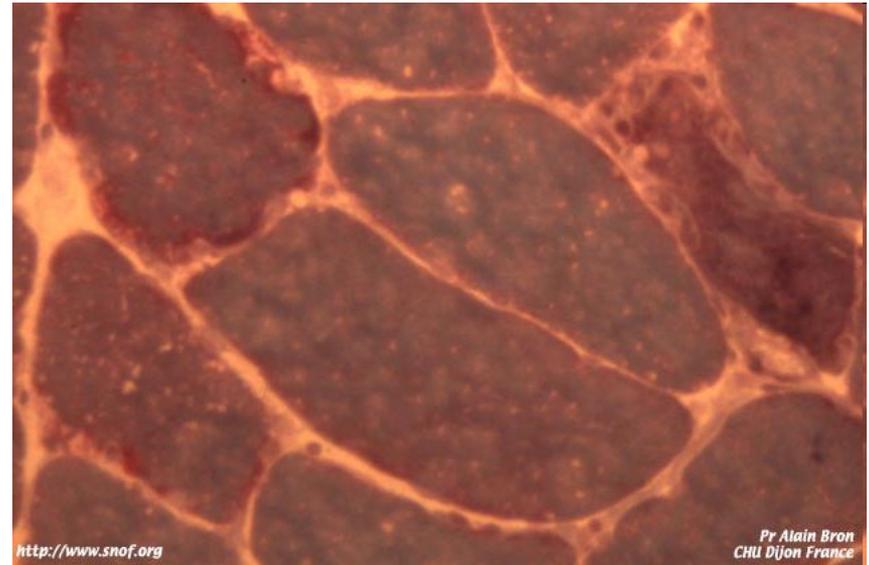


- В период новорожденности - гипотония, гипогликемия, тяжелый лактатацидоз в отсутствии анемии.
- Повышенное соотношение лактат/пируват в плазме и аномалии ОФ (oxidative phosphorylation) в лимфоцитах подтверждает митохондриальную природу болезни.

# Лабораторное исследование

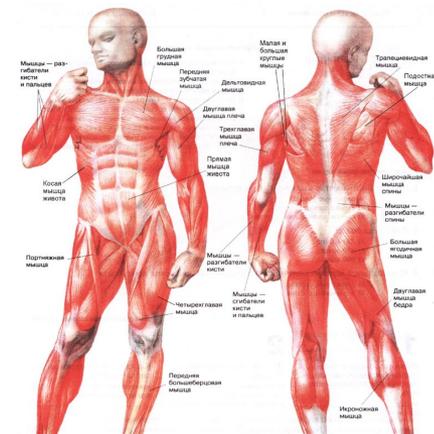
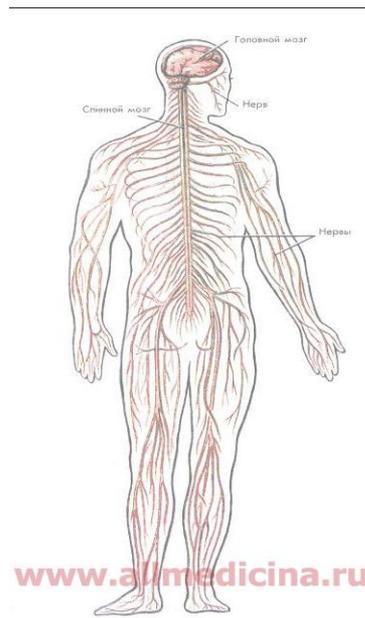
- лактатацидоз,
- комплексная органическая ацидурия, повышение содержания гемоглобина F и увеличение активности аденозиндезаминазы.

- Биопсия скелетных мышц обнаруживает наличие характерных рваных красных волокон
- субсарколеманные скопления липидов, гликогена, кальция.



# Митохондриальная нейрогастроинтестинальная энцефалопатия

- Мультисистемный (МНГИЭМ) синдром с вовлечением:
  - Мышечной системы,
  - Периферической и центральной нервной системы,
  - ЖК тракта,
  - описан впервые в 1983г.,
  - приобрел свое окончательное название – МНГИЕМ - в 1994 году

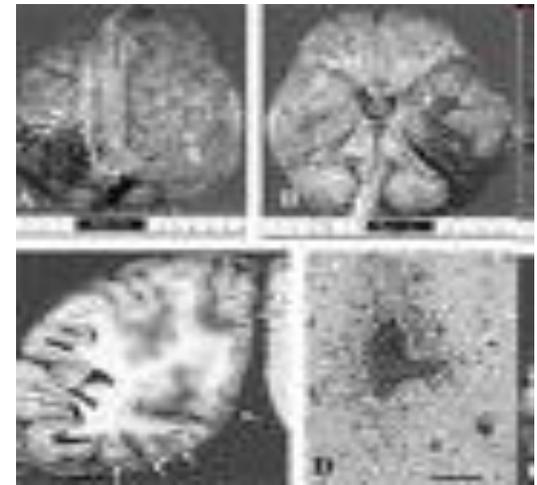


- Молекулярно-генетический анализ выявляет **множественные делеции мтДНК** и частичное истощение митохондриального генома.
- Ген, ассоциированный с МНГИЭМ и картированный на хромосоме 22q13.32-qter, кодирует тимидинфосфорилазу (ТФ), которая участвует в ангиогенезе, клеточном тропизме и обеспечивает тимидином синтез мтДНК.
- При МНГИЭМ активность ТФ резко снижена, а **концентрация тимидина в плазме повышена двадцатикратно**, что приводит к дисбалансу пула нуклеотидов митохондрии.

- МНГИЭМ наследуется аутосомно-рецессивно и относится к группе болезней, обозначаемых как **дефекты межгеномного взаимодействия, нарушения мтДНК есть результат мутации яДНК**

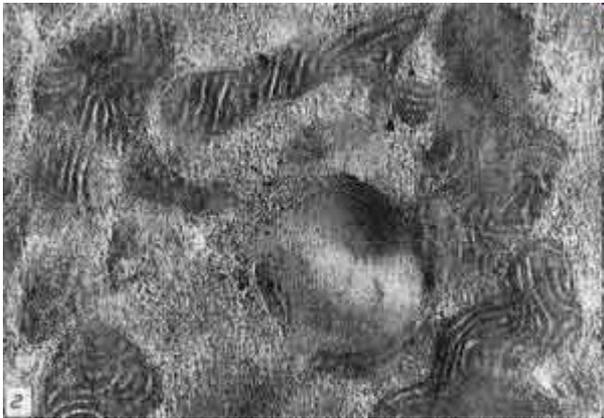
# Для заболевания характерны:

- Прогрессирующая внешняя офтальмоплегия (поражаются мышцы, осуществляющие движение глазного яблока), птоз, атрофия зрительного нерва,
- Периферическая сенсорно-моторная нейропатия (мышечную гипотрофию и мышечную слабость, парестезию и, иногда, боль в дистальных отделах конечностей),
- Лейкоэнцефалопатия с диффузными изменениями белого вещества, выявляемыми с помощью МРТ.



- Со стороны ЖК тракта отмечают тошноту, рвоту, боли, диарею, сниженную перистальтику кишечника.
- Хроническая псевдообструкция в сочетании с гастропарезом имеет результатом замедление продвижения содержимого кишечника.
- Средняя продолжительность жизни 37 лет

- Исследование свежемороженых скелетных мышц показывает наличие рваных красных волокон, аномальных митохондрий



Значительное повышение количества неодинаковых по размеру и форме митохондрий под сарколеммой мышечного волокна (участок RRF)

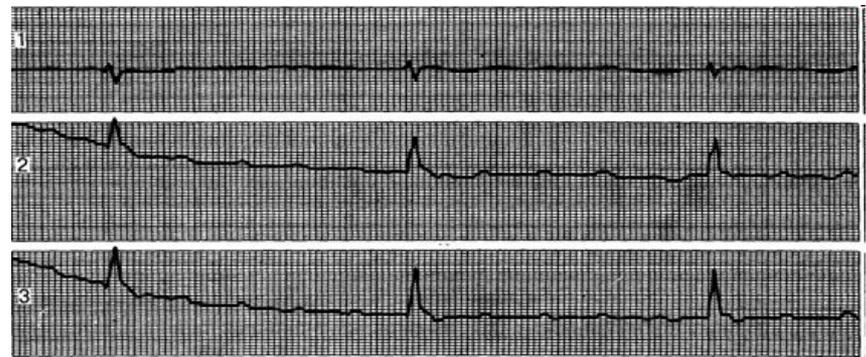


Полиморфные аномальные митохондрии среди миофибрилл. Различное расположение крист, их частичное слияние. Электронная микроскопия, увеличение 2200. Больной Ш, 15 лет Диагноз: гипертрофическая кардиомиопатия.

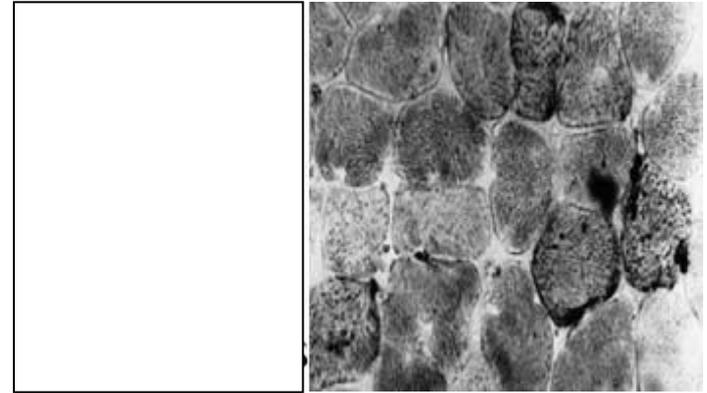
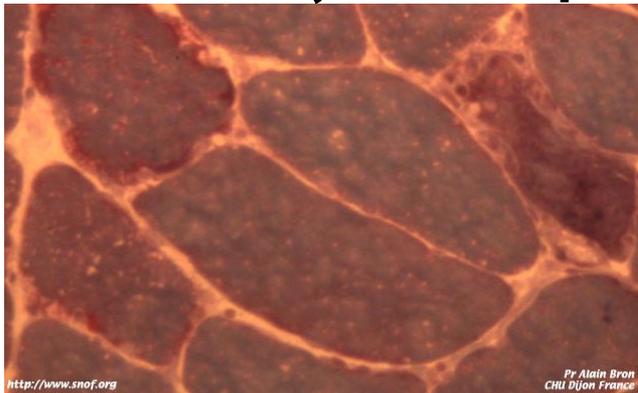
# Синдром Кернса-Сейра

- Впервые описан Кернсом в 1946 году. Более детальное изучение этого заболевания принадлежит Сейру в 1956 году. Характерный клиническим симптомокомплекс:
- прогрессирующая наружная офтальмоплегия, пигментная ретинопатия,
- КМП с нарушением проводящей системы и развитием полного атриовентрикулярного блока.

Пониманию природы синдрома способствовали молекулярно-генетические исследования и обнаружение мутаций митохондриальной ДНК



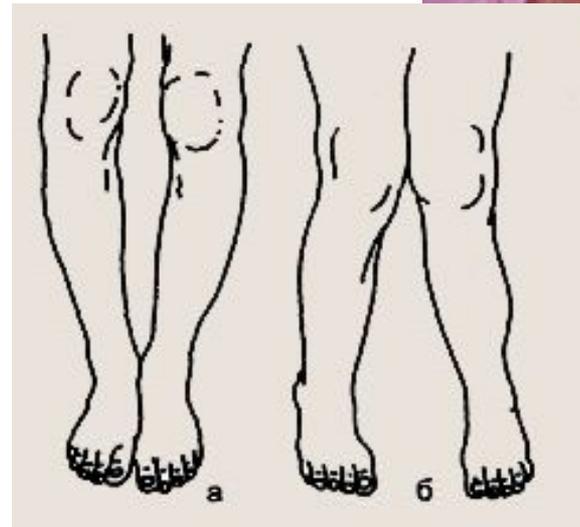
- При синдроме Кернса-Сейра при световой биопсии скелетных мышц феномен RRF определяется в 25% мышечных волокон. Обнаруживаются и другие маркеры митохондриальной патологии: субсарколемальные скопления липидов, гликогена, кальция.



- Б. Наличие субсарколеммальных полос продуктов реакции на СДГ в поперечно срезанных мышечных волокнах. Феномен RRF. Ув. 250

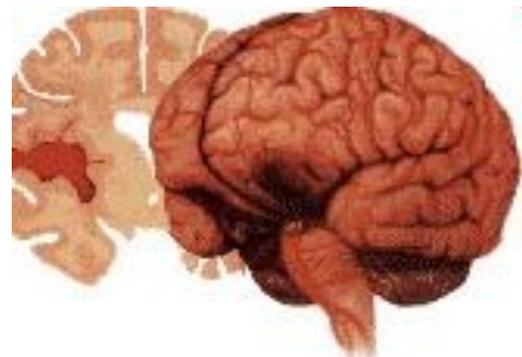
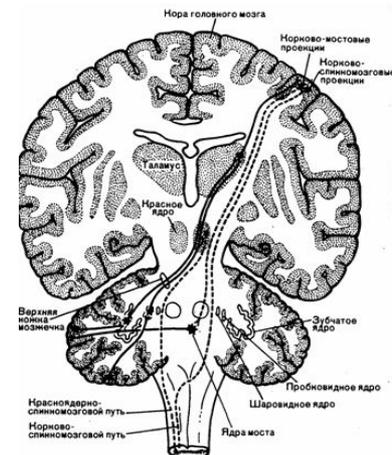
- Клиническая манифестация синдрома Кернса-Сейра относится ко второму или даже третьему десятилетию жизни.
- Этот феномен объясняется тем, что суммарная функция митохондрий в течение длительного времени может оставаться удовлетворительной

- Отмечается задержка физического и полового развития.
- Изменения со стороны кожи проявляются икhtiозом с очагами гиперпигментации.
- Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата характеризуются вальгусной девиацией голеней и высоким сводом стопы.
- Патология со стороны глаз - наружная офтальмоплегия с птозом различной степени выраженности, пигментный ретинит или пигментная дегенерация сетчатки. Птоз — наиболее типичный признак.

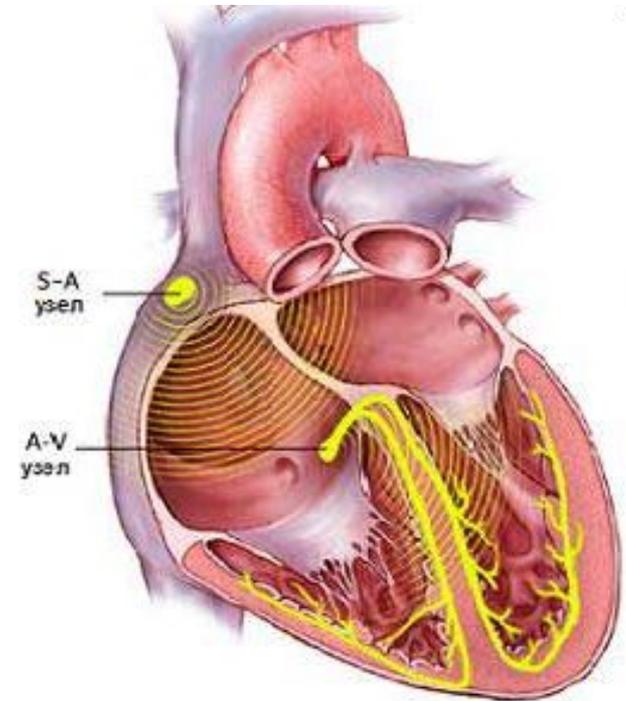


ЧИТЬ

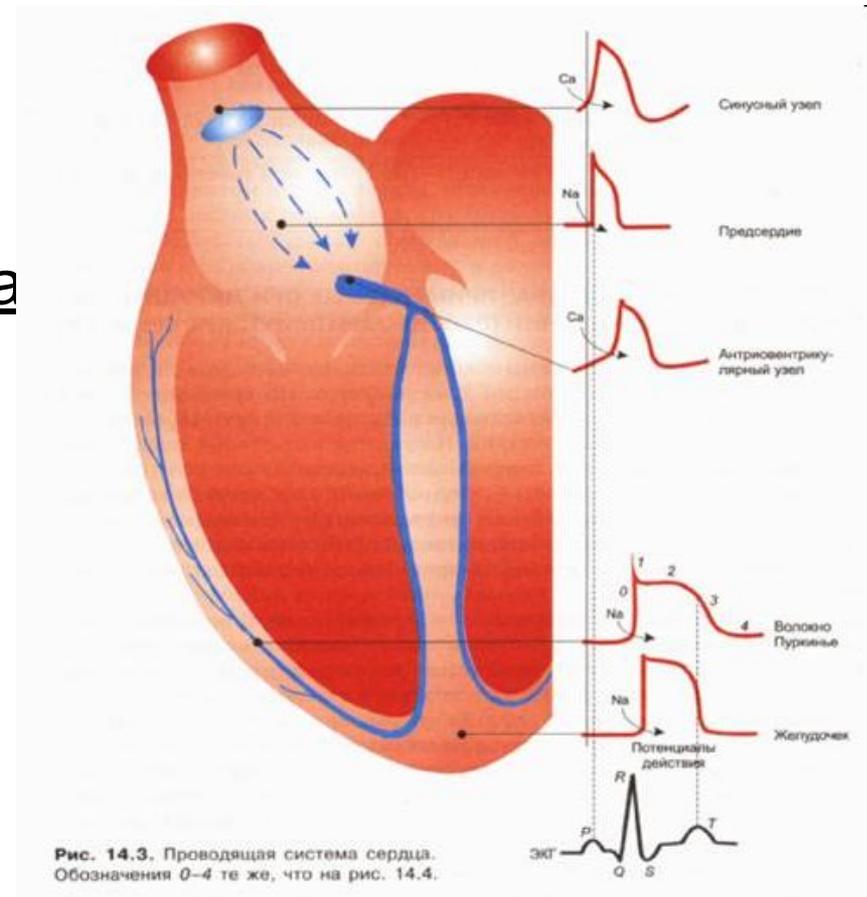
- Один из наиболее частых симптомов — мозжечковая атаксия.
- У многих больных наблюдается умственная отсталость, однако степень снижения интеллекта варьирует от умеренно выраженной до прогрессирующей деменции.
- Описан случай инфаркта мозга у больного с синдромом Кернса-Сейра.
- Нарушения со стороны эндокринной системы включают дефицит гормона роста, гипоганодизм, сахарный диабет, гипопаратиреоз, нарушение адреналового обмена



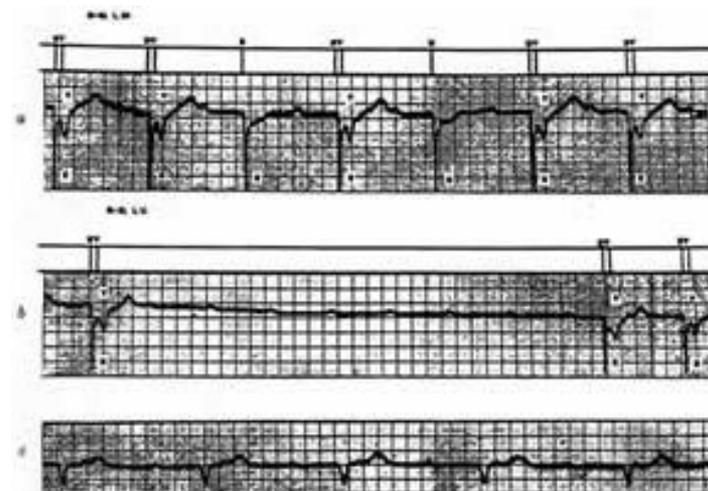
- Изменения сердечно-сосудистой системы являются облигатной составляющей клинического симптомокомплекса синдрома Кернса-Сейра.
- Варианты и степень выраженности нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы определяют тяжесть течения и прогноз синдрома Кернса-Сейра.
- Эти изменения в большинстве случаев затрагивают проводящую систему сердца.



- Частота мутаций митохондриальной ДНК у пациентов с синдромом Кернса-Сейра в клетках проводящей системы составляет 35-40% по сравнению с клетками сократительного миокарда — 10-20%.
- Поражение проводящей системы сердца чаще всего характеризуется полным атриовентрикулярным блоком.



- Часто патология со стороны ССС при синдроме Кернса-Сейра долгое время остается нераспознанной.
- Появление полной АВ- блокады, приводящей к резкой брадикардии, длительным паузам сердечного ритма с развитием синкопальных состояний — приступов Морганьи-Адамса-Стокса с последующим развитием недостаточности кровообращения



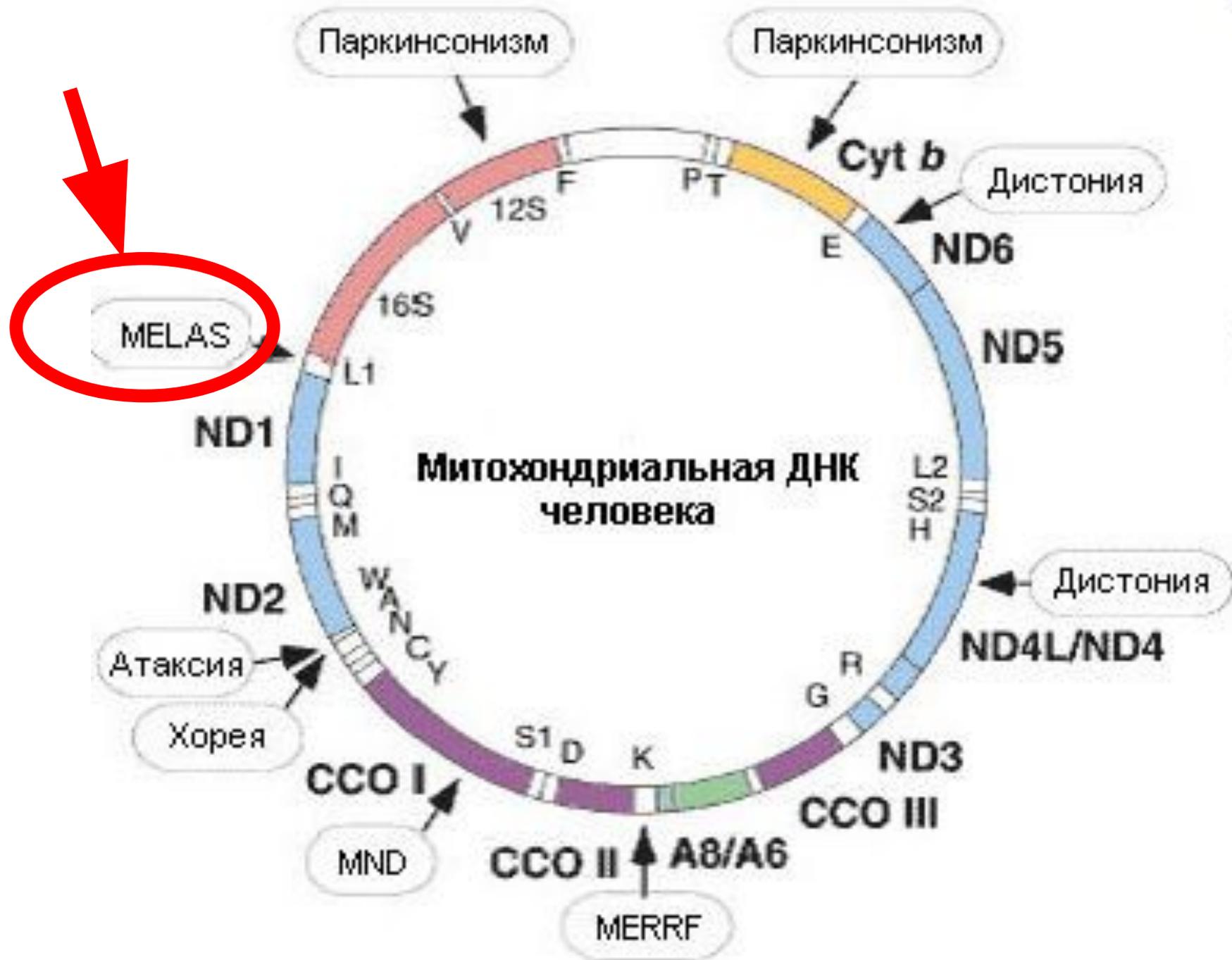
Case 1. Lead aVr; standardisation half normal (1 mv. equals 5 mm.). (a) External electric stimulation during slow idioventricular rhythm: In all figures, S indicates an electric stimulus and V indicates a ventricular response. These stimuli were of threshold intensity and, accordingly, were occasionally ineffective: the third and fifth stimuli were not followed by ventricular responses. The independent atrial rhythm (cycle length 0.64 second) was uninterrupted. (b) Temporary interruption of electric stimulation during ventricular standstill: During a test period of 6.9 seconds no stimuli were applied. No spontaneous ventricular contractions occurred during this interval and the patient lost consciousness. The independent atrial rhythm continued. Resumption of stimuli (S) immediately gave ventricular responses (V) and the patient revived at once. (c) Control electrocardiogram: Complete heart block: atrial cycle 0.92 second; ventricular cycle 1.92 second.

- Наличие полного АВ- блока, является непосредственной причиной гибели этих пациентов.
- даже имплантация искусственного водителя ритма не гарантирует благополучного прогноза.

# Синдром MELAS

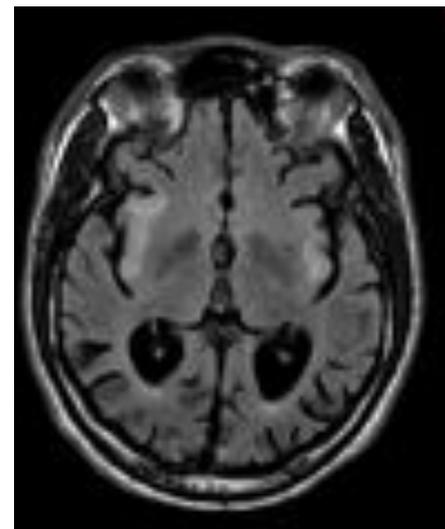
(митохондриальная миопатия — энцефалопатия — лактат-ацидоз - инсультоподобные эпизоды)

- Мутации митохондриальной ДНК наиболее часто встречаются в скелетной и сердечной мышцах, печени, почках, поджелудочной железе, мозжечке и коре больших полушарий.
- Дебют заболевания variabelен, наиболее часто это происходит между 6 и 10 годами.



# Экстракардиальные клинические симптомы MELAS синдрома

- Судороги, рецидивирующие головные боли, деменция,
- Инсультоподобные эпизоды,
- При компьютерной томографии головного мозга выявляются зоны инфарктов, преимущественно в области гемисфер, что и обуславливает неврологическую симптоматику.
- Признаки периферической нейропатии.
- Рвота, анорексия,
- Непереносимость физических нагрузок,
- Миопатический симптомокомплекс,



MELAS-small infarct

# **Синдром MERRF**

## **(миоклонус-эпилепсия и инфаркт мозга, RRF-волокна)**

- **Сочетание миоклонус-эпилепсии с «рванными» красными волокнами скелетных мышц обнаружили в 1973 году Циарис с соавторами, но в качестве синдрома MERRF он был описан Фукухарой и его соавторами в 1980-м.**
- **В основе синдрома MERRF лежит точечная мутация в позиции 8344 в гене лизиновой tРНК.**
- **При этом снижается синтез белка - цитохромоксидазы, кодируемый мтДНК,**
- **Дебют MERRF варьиабелен — от 3 до 63 лет.**
- **При компьютерной томографии головного мозга выявляются множественные церебральные инфаркты. Именно эти изменения и обуславливают основную неврологическую симптоматику.**

# Синдром Барта

(кардиомиопатия с нейтропенией и гипостатурой)

- В 1983 году П. Г. Барт и соавторы описали X-сцепленный рецессивный фенотип.
- Клинические проявления: сочетание скелетной миопатии, кардиомиопатии, задержки роста с нейтропенией в раннем возрасте.
- О митохондриальной природе заболевания говорят резко выраженные нарушения строения митохондрий мышечной, сердечной ткани и других органов.
- Заболевание возникает в раннем возрасте, на 5-7-м месяце жизни.

- Дети с данной патологией имеют низкий вес при рождении и в дальнейшем инфантильный соматотип (весо-ростовые показатели соответствуют 3-5 центилям), характерно отставание костного возраста от паспортного на 1-2 года.
- Заболевание манифестирует миопатическим синдромом.
- Изменения со стороны сердца могут характеризоваться как симметричной гипертрофической, так и дилатационной кардиомиопатией.
- Именно степень поражения сердечной мышцы определяет тяжесть и прогноз заболевания.

# Гистиоцитарная кардиомиопатия

- впервые была описана Д. Вотом в 1963 году .
- Клиническая симптоматика заболевания проявляется с 3-недельного возраста, как правило, до 1 года, характеризуется внезапным возникновением тахикардий (желудочковой или наджелудочковой локализации), частым развитием фибрилляции желудочков.
- Чаще болеют девочки в соотношении 5:1. Несмотря на интенсивную терапию, больные погибают через несколько недель после начала приступов желудочковой тахикардии.



ANNE GEDDES®

[www.annegeddes.com](http://www.annegeddes.com)

© 1995 Anne Geddes