

4. Алгоритм управління профілактикою природженої патології на рівні первинної медико-санітарної допомоги: (Мет.рек.)/Укл. Рудень В.- Львів.: Львів. Держ. Мед. ун-т. – 2002. – 24 с.
5. Первинна профілактика вродженої і спадкової патології: (Мет.рек.)/Укл. Тимченко О. та ін. – К.: Ун-т гігієни та мед. екол. Ім. О.М.Марзаєва, 2001. – 27 с.
6. Гречаніна О.Я., Гречаніна Ю.Б. Геномний імпринтинг та хвороби імпринтингу: Методичні рекомендації. – Харків, 1997.- 14с.

МЕТОДИЧНА РОЗРОБКА
для ведення практичного заняття із студентами

МЕДИЧНА ГЕНЕТИКА

<i>Учбова дисципліна</i>	Медична генетика
<i>Модуль №1</i>	Медична генетика
<i>Змістовий модуль №4</i>	Мітохондріальна патологія. Хвороби зі спадковою схильністю
<i>Тема заняття</i>	Загальна характеристика мітохондріальної патології. Клініка, діагностика, лікування
<i>Курс</i>	5
<i>Факультет</i>	Медичний

I. Актуальність теми

Досягнення генетики, біохімії та морфології, сприяли визначенню серед раніше недиференційованих патологічних станів нового класу захворювань, обумовлених дефектами структури і функції мітохондрій, що призводить до недостатності енергетичного забезпечення клітин, тканин та органів. Таки патологічні стани одержали назву “хвороби клітинної енергетики” або “мітохондріальні хвороби”. Мітохондріальні захворювання (МТЗХ) відрізняються винятковою генетичною гетерогенністю та клінічною поліморфністю. На сьогодні до класу мітохондріальних хвороб відносять досить широкий спектр хвороб нервової, м'язової, серцево-судинної та ендокринної систем, органа зору, нирок та ін. Мітохондріальні хвороби набули великої актуальності для генетиків, педіатрів, невропатологів та інших фахівців в силу тяжкості клінічних і біохімічних проявів, важкого прогресивного перебігу, низької ефективності терапії та високого ризику повторення патології в родині. Тому студент повинен знати основні ознаки мітохондріальних захворювань, діагностичні критерії окремих мітохондріальних хвороб, основні принципи лікування цієї групи захворювань.

Метою вивчення теми є необхідність отримання базових знань, без яких неможливо зрозуміти складний механізм розвитку мітохондріальної патології, що виникає внаслідок генетичних мутацій у мітохондріальній та ядерній ДНК.

II. Навчальні цілі заняття.

1. Знати етіологію та патогенез мітохондральних захворювань.
2. Знати принципи класифікації мітохондріальних захворювань.
3. Знати загальну характеристику мітохондріальних захворювань.
4. Знати загальні принципи діагностики мітохондральних захворювань.
5. Розпізнавати клінічні прояви мітохондріальних захворювань (синдроми Кернса-Сейра, MELAS, MERRF, Лебера, Пірсона, NARP).

6. Визначати необхідність додаткових обстежень хворого (біохімічні, інструментальні, молекулярно-генетичні) при наявності загальних ознак мітохондріальних захворювань.

7. Знати загальні принципи лікування та профілактики мітохондральних захворювань.

III. Цілі розвитку особистості (виховні цілі)

Сформувати у студентів почуття відповідальності за професійність дій у процесі обстеження, діагностики та лікування пацієнтів з МТЗХ. Продовжити формування клінічного мислення майбутнього лікаря загальної практики, та на основі деонтологічних принципів, навчити молодого спеціаліста встановлювати психологічний контакт з таким хворим та його родичами.

IV. Міждисциплінарна інтеграція

<i>Дисципліна</i>	<i>Знати</i>	<i>Вміти</i>
<i>Біологія</i>	Еволюція розвитку мітохондрій; структура та функції мітохондріальної ДНК; процес реалізації генетичної інформації; етапи синтезу білка – транскрипція, трансляція	
<i>Анатомія, Фізіологія</i>	<i>Вікові морфофункціональні особливості людини</i>	проводити обстеження
<i>Гістологія</i>	<i>Основи структурної організації клітини, внутрішньоклітинних органел, зокрема мітохондрій</i>	виявляти структурні зміни клітин при оптичній мікроскопії
<i>Біохімія, патологічна фізіологія</i>	<i>Аеробний та анаеробний тип енергозабезпечення клітин і тканин організму та основні механізми їх порушень</i>	визначити основні ферменти та ланки окислювального фосфорилування в процесі синтезу АТФ в мітохондріях
<i>Терапія, педіатрія</i>	<i>Антропометричні, клінічні, лабораторні та інструментальні методи обстеження</i>	збирати анамнез проводити клінічне обстеження по органах та системах, оцінювати показники фізичного розвитку, результати лабораторних та інструментальних методів
<i>Неврологія</i>	<i>Критерії діагностики захворювань нервової системи</i>	проводити неврологічне обстеження
<i>Офтальмологія</i>	<i>Критерії діагностики патології зору</i>	оцінити результати офтальмологічного

		обстеження
<i>Акушерство</i>	<i>Скринінгова, неінвазивна та інвазивна діагностика патології плода</i>	проводити оцінку результатів
<i>Гематологія</i>	<i>Критерії діагностики анемії та цитопеній</i>	оцінити показники периферичної крові та кісткового мозку
<i>Фармакологія</i>	Основні групи антиоксидантів, кофакторів метаболізму, метаболітів та переносників електронів. Правила виписування рецептів	виписувати рецепти, призначати адекватне лікування

V. План та організаційна структура заняття.

№	Основні етапи заняття, їх функції та зміст	Навчальні цілі в рівнях засвоєння	Методи контролю навчання	Матеріали методичного забезпечення	Розподіл часу (у хвилинах)
---	--	-----------------------------------	--------------------------	------------------------------------	----------------------------

1	2	3	4	5	6
I. Підготовчий етап					25 хв.
1	Організаційні заходи				2 хв.
2	Постановка навчальних цілей	II		"Актуальність теми"	3 хв.
3	<p>Контроль вхідного рівня знань, навичок:</p> <p>1. Основні поняття, термінологія: мітохондрія, мітохондріальний геном, мітохондріальні хвороби.</p> <p>2. Еволюція розвитку мітохондрій, структурні та фізіологічні особливості мітохондріальної ДНК, процес реалізації генетичної інформації, етапи синтезу білка – транскрипція, трансляція.</p> <p>3. Аеробний та анаеробний тип енергозабезпечення клітин і тканин організму та основні механізми їх порушень.</p> <p>4. Патофізіологічні механізми порушень клітинного метаболізму та їх ускладнення.</p> <p>5. Основні групи антиоксидантів, кофакторів метаболізму, метаболітів та переносників</p>	<p>Виявити рівень засвоєння знань про структуру та функції мітохондрій на попередньо забезпечуючих дисциплінах</p>	<p>1. Фронтальне експрес - опитування</p> <p>2. Тестовий контроль</p>	<p>1. Таблиці</p> <p>2. Тести</p> <p>3. Схеми</p>	20 хв.

1	2	3	4	5	6
	електронів. 6. Основні методи діагностики захворювань з порушеннями енергетичного обміну.				
II. Основний етап					120 хв.
	1. Знати етіологію, патогенез мітохондральних захворювань та типи їх успадкування. 2. Знати принципи класифікації мітохондральних захворювань. 3. Знати загальну характеристику мітохондральних захворювань 4. Знати загальні принципи діагностики мітохондральних захворювань 5. Розпізнавати клінічні прояви мітохондральних захворювань (синдроми Кернса-Сейра, MELAS, MERRF, Лебера, Пірсона, NARP). 6. Визначати необхідність додаткових обстежень хворого (біохімічні, інструментальні, молекулярно-генетичні) при наявності загальних ознак мітохондральних захворювань. Знати загальні принципи лікування та профілактики мітохондральних захворювань.		Індивідуальне опитування (контрольні питання), 2.Професійний тренінг у вирішенні типових задач	1. Таблиці 2. Схеми 3. Результати обстежень 4. Ситуаційні задачі 5. Нетипові ситуаційні задачі 6. Презентації	
III. Заклучний етап					35 хв.
	Контроль та корекція рівня професійних знань, вмінь і навичок		1.Тестування 2.Індивідуальне опитування	Схеми Тести	15 хв.
	Підведення підсумків заняття (теоретичного, практичного, організаційного) та заслуховування підготовлених доповідей)			Презентації Аналіз і оцінка результатів роботи	15 хв.
	Домашнє завдання для наступної теми				5 хв.

V. Зміст заняття

Серед сучасних спадкових хвороб, які зустрічаються у людей, існує безліч нозологічних одиниць, які повністю ще не ідентифіковані. Вони можуть ховатися за маскою будь-яких відомих хвороб, їх можуть лікувати як звичайні хвороби, але насправді вони мають багато відрізень від описаних раніш хвороб, в тому числі, і відсутність ефекту від лікування. До таких захворювань до недавнього часу відносилися і мітохондральні хвороби. Після того, як був описаний мітохондральний геном, встановлений тип успадкування і шукаються підходи до етіопатогенетичного лікування, їх признали як окремий нозологічний

клас. Крім того, встановлено, що МТЗХ, не такі рідкі, як вважалося спочатку, і спостерігається певний ріст таких захворювань.

Мітохондрії — одні з найбільших органел клітини, які містяться в усіх еукаріотичних клітинах, окрім еритроцитів і зрілих кератиноцитів. Вони виконують функцію метаболічного центру та відповідають за виробництво енергії у вигляді АТФ. Накопичена енергія в подальшому трансформується в механічну (в м'язових клітинах), біоелектричну (у нервових клітинах). Найбільша кількість мітохондрій спостерігається переважно в клітинах, які споживають велику кількість енергії, наприклад, у клітинах нервової системи, скелетних та серцевого м'язів, в екзокринних клітинах підшлункової залози, печінці, ооцитах.

Мітохондрії мають свої особисті ДНК, РНК і рибосоми, самі синтезують частину своїх білків, розмножуються шляхом поділу надвоє.

Особливістю функціонування мітохондрій є наявність власного мітохондріального геному - кільцевої молекули ДНК, розташованої усередині даної органели, що складається з 16569 нуклеотидів. У 1981р. в лабораторії молекулярної біології Медичного дослідницького Центру в Кембриджі науковою групою Ф.Сенгера була розшифрована нуклеотидна структура ДНК мітохондрій (мтДНК) людини.

Мітохондріальна ДНК (мтДНК) містить 37 генів, що кодують синтез 2 видів рибосомальної РНК, 22 види транспортної РНК і 13 білків, що входять до складу I, III, IV і V комплексів дихального ланцюга мітохондрій.

Решта пептидів дихального ланцюга і значна частина інших мітохондріальних білків кодуються генами ядерної ДНК. Таким чином, у забезпеченні різноманітних біохімічних функцій мітохондрій беруть участь білки, які кодуються як мітохондріальними, так і ядерними генами.

Відповідно до вищезазначених особливостей подвійного геному мітохондрій, тип успадкування мітохондріальних хвороб може бути різним. Оскільки мтДНК в організмі має майже виключно материнське походження, при передачі мітохондріальної мутації нащадку в родоводі має місце материнський тип успадкування - хворіють усі діти хворої матері. Якщо мутація відбувається в ядерному гені, що кодує синтез мітохондріального білка, захворювання передається по класичним менделевським законам.

Іноді мутація мтДНК (зазвичай - делеція) виникає *de novo* на ранній стадії онтогенезу, і тоді захворювання проявляється як спорадичний випадок.

Кожна мітохондрія містить від 2 до 10 копій молекул мтДНК, а клітини різних тканин можуть містити від сотень до декількох тисяч мітохондрій. Таким чином, загальна кількість молекул мтДНК в клітині може досягати десятків тисяч (наприклад, у кардіоміоциті до 50 тис. молекул мтДНК).

У звичайній ситуації в усіх клітинах і тканинах організму є один і той же нормальний тип мт ДНК. Такий стан позначається як **гомоплазмія**.

При виникненні мутації в мт ДНК та її поширенні виникає **гетероплазмія**, тобто стан, при якому в клітині (тканині) існує сукупність двох різних популяцій мтДНК - нормальної і мутантної. Під час розподілу клітин з гетероплазмією, процес розподілу мутантної мтДНК у ту чи іншу дочірні клітки випадковий. Таким чином, у результаті багаторазових клітинних розподілів, склад мутантних мтДНК у різних клітинних лініях може дрейфувати в напрямку тільки мутантного чи винятково нормального типів. Цей процес одержав назву **реплікаційної сегрегації (РС)**.

Феномен РС може мати місце в соматичних клітках і в клітках зародкових шляхів, пояснюючи розходження в пропорції мутантних молекул мтДНК і фенотипічне розходження як між потомством, так і між різними тканинами й органами одного індивіда. При цьому у ряді випадків зміна мітохондріального генотипу може відбуватися протягом одного покоління.

Випадковий характер РС не дозволяє в даний час достовірно прогнозувати рівень мутантних молекул мтДНК і ймовірний ризик експресії фенотипу, що значно обмежує можливості медико-генетичного консультування.

Відсотковий вміст нормальної і мутантної мтДНК в різних тканинах може варіювати в широких межах (від 0 до 100%), що в значній мірі визначає характер і тяжкість відповідних

клінічних проявів. Більш того, в продовж життя в одній і тій же тканині співвідношення нормальної і мутантної популяції мтДНК також може змінюватися, забезпечуючи певні трансформації симптоматики захворювання.

Інформативна щільність мтДНК висока, а надмірність, характерна для яДНК, відсутня. Тому інтенсивність мутаційного процесу мтДНК значно вище, ніж в яДНК, а відсутність інтронів призводить до того, що мутації локалізуються в кодуючих послідовностях мтДНК. Відсутність гістонів та ефективної системи репарації робить мтДНК більш вразливою щодо впливу вільних радикалів кисню, що утворюються в процесі окисного фосфорилування, що є внеском у нейродегенеративні процеси і процеси старіння.

Основна функція мітохондрії - виробництво клітинної енергії, здійснюється дихальним ланцюгом. Дихальний ланцюг локалізується у внутрішній мембрані мітохондрії і включає у себе п'ять мультиферментних комплексів (з I по V), кожен з яких у свою чергу складається з декількох десятків субодиниць. Комплекси I - V мають подвійне кодування, оскільки частина субодиниць, кодується генами, що локалізуються в мтДНК, тоді як велика частина субодиниць кодується генами ядерної ДНК (яДНК). Кінцевим результатом окисного фосфорилування, що відбувається в комплексах I - V, є виробництво енергії - синтез АТФ. Дефекти ферментів дихального ланцюга призводять до зменшення синтезу АТФ.

Особливості мітохондріальної ДНК:

1. Строго материнський характер успадкування ДНК, тобто вони передаються від матері до дочок та синів. Сини мітохондріальної ДНК не передають.

2. Відсутня комбінативна мінливість - мітохондріальна ДНК належить тільки одному з батьків, отже, рекомбінаційні події відсутні, а нуклеотидна послідовність змінюється з покоління в покоління тільки за рахунок послідовного накопичення мутацій.

3. Мітохондріальна ДНК не має інтронів і ефективної ДНК репараційної системи. Це веде до збільшення частоти мутацій мітохондріальної ДНК порівняно з ядерною.

4. Усередині однієї клітини можуть одночасно співіснувати нормальна та мутантна мітохондріальна ДНК (явище гетероплазмії).

Мітохондріальні захворювання - поняття мітохондріальні захворювання включає великий спектр клінічної патології, яка часто має важкий прогресивний плин, викликає виражену інвалідизацію і характеризується резистентністю до лікування. Така група різноманітна і містить велике число захворювань нервової системи, зору, м'язової системи, серця, нирок, ендокринних органів. Передбачається, що мітохондріальні захворювання можуть бути одним з найбільших класів дегенеративних хвороб нервової системи..

Класифікація мітохондропатій.

На теперішній час загальноприйнятної класифікації захворювань, що порушують нормальну роботу окисного фосфорилування мітохондрій, не існує. Спроби біохімічної, чи клінічної класифікацій цих захворювань у зв'язку зі складністю інтерпретації біохімічного дефекту і поліморфізму проявів не мали успіху.

Найбільш популярною є молекулярно – генетична класифікація, відповідно до якої ідентифіковані три класи мтДНК мутацій, порушення нормального функціонування дихального ланцюга:

- мутації структурних генів,
- заміни основ, що порушують трансляцію білка в мітохондріях і
- перебудови мітохондріального геному.

Мітохондріальні хвороби класифікують за типом мутацій:

1. Місенс – мутантні мітохондріальні хвороби:

- нейроофтальмопатія Лебера;
- пігментний ретиніт.

2. Хвороби, які викликані мутаціями в генах транспортної РНК:

- синдром MERRF;
- синдром MELAS;

3. Мітохондріальні хвороби, які викликані делеціями або дуплікаціями мітохондріальної ДНК:

- синдром Кернса-Сейра;
 - синдром Пірсона;
 - асиметричний птоз;
 - дилатаційна кардіоміопатія.
4. Хвороби, які викликані мутаціями, що знижують число копій мітохондріальної ДНК:
- летальна інфантильна дихальна недостатність;
 - синдром молочного-кислого ацидозу.
5. Набуті пошкодження мтДНК під впливом дії шкідливих чинників
- токсинів
 - ліків
 - іонізуючої радіації
 - процесів старіння.
6. Хвороби викликані мутаціями в ядерній ДНК:
- захворювання, що пов'язані з дефектами дихального ланцюга;
 - захворювання, що пов'язані з порушенням метаболізму молочної та піровіноградної кислот;
 - захворювання, що обумовлені дефектами бета-окислення жирних кислот;
 - ферментопатії циклу Кребса;
 - синдроми дефіциту карнітину та ферментів, що приймають участь у його метаболізмі.

Загальні клінічні риси МТХЗ:

1. Полісиндромність уражень з частим залученням нервової системи, органа зору, серця і скелетних м'язів.
2. Велика варіабельність віку маніфестації хвороби, проте більшість захворювань починаються в дитячому та молодому віці.
3. Проградієнтність перебігу з негативною динамікою і збільшенням симптомів ураження різних органів і систем.
4. Резистентність до традиційних методів лікування.

Найбільш часті органопатії при мітохондріальних хворобах у результаті дефектів дихального ланцюга наведені нижче.

ЦНС: ураження мозку, пре-, перинатальна енцефалопатія у вигляді дегенеративних процесів у мозку (гліоз, гіпотрофія, судомний синдром (резистентний до терапії), поліневропатія, патологічні рефлексії, зниження чутливості, летаргія, кома, затримка психомоторного розвитку, атаксія, дистонія, зменшення розмірів турецького сідла.

Очі: птоз, амбліопія, офтальмоплегія, пігментний ретиніт, атрофія зорових нервів, ністагм, катаракта.

Серце: кардіоміопатія (гіпертрофічна), аритмії, порушення провідної системи серця.

Печінка: прогресуюча печінкова недостатність (особливо у немовлят), помірна гепатомегалія, неоднорідність паренхіми печінки.

Селезінка: спленомегалія, неоднорідність паренхіми.

Нирки: тубулопатія (синдром Фанконі), нефрит, ниркова недостатність, пієлоектазія.

Шлунково-кишковий тракт (ШКТ): рецидивне блювання, діарея, атрофія ворсин, порушення екзокринної панкреатичної функції.

Ендокринна система: низький зріст, цукровий діабет.

Кістковий мозок: панцитопенія, макроцитарна анемія.

Шкіра: раннє старіння, недостатній розвиток підшкірно-жирової клітковини.

Скелет: аномалії розвитку.

Крім того, у хворих відмічаються прогресуючий перебіг захворювання, лактатацидоз та специфічний фенотип (низький зріст, тонке волосся, голубі склери, високе піднебіння).

Клініка найбільш поширених мітохондропатій.

Синдром Лебера (спадкова атрофія зорових нервів, нейрофтальмопатія, «грим серед ясного неба»). Синдром описаний у 1971 році Теодором Лебером. Встановлено 10 точкових мутацій мтДНК, які призводять до зміни амінокислотного складу поліпептидів комплексу 1-го дихального ланцюга. Захворювання проявляється у віці 6-62 роки, частіше в 11-30 років. Захворювання розвивається гостро та підгостро. Першою проявою є гостре або підгостре зниження гостроти зору одного ока, а через 7-8 тижнів і другого, або разом обох очей (без періоду продрому). Основні скарги: розпливчатість зору при яркому сонячному світлі і краший зір на заході сонця, але темрявий зір знижений. Описані випадки дизхроматопсії. Найбільш часто страждають центральні відділи зору, виявляються центральні скотоми. Відмічається мікроангіопатія сітківки. Зниження гостроти зору швидко прогресує, однак повна сліпота буває рідко. У часті хворих ураження зорових нервів може сполучатися з різноманітною неврологічною симптоматикою: периферична поліневропатія, тремор, атаксія, спастичні парези, мігреноподібний головний біль. Можуть бути ще кістково-суглобні зміни: кіфоз, кіфосколіоз, арахнодактілія, спонділоепіфізарна дисплазія.

Перебіг захворювання прогресуючий, однак можлива ремісія через 1-2 року після початку захворювання або навіть відновлення гостроти зору. Найбільш сприятливий прогноз відзначається при ранньому (до 20 років) дебюті синдрому Лебера.

Критеріями діагнозу є:

- *материнський тип успадкування;*
- *дебют захворювання переважно в 11-30 років;*
- *гостре чи підгостре зниження гостроти зору на одне чи обидва ока;*
- *мікроангіопатія сітківки (при дослідженні очного дна виявляється розширення і телеангіектазія поверхневих судин сітківки, набряк нейронального шару сітківки і диска зорового нерву);*
- *прогресуючий перебіг з можливою ремісією чи відновленням гостроти зору;*
- *ідентифікація у хворого первинних патогенних мутацій (у позиціях 11778 і 14484 мтДНК).*

Диференціальну діагностику потрібно проводити із захворюваннями, що супроводжуються, зниженням гостроти зору: ретробульбарним невритом, краніофарингіомою, лейкоцистрофіями.

Відсутність болю, особливо при руху очей – високоспецифічна ознака цього синдрому на відміну від ретробульбарного невриту.

Генетичне консультування ускладнене через материнський тип успадкування. Окремі емпіричні дані свідчать про високий ризик для двоюрідних братів (40%) і племінників чоловічої статі (42%).

Лікування симптоматичне, посиндромне.

Синдром MERRF Міоклонус-епілепсія з "рваними" червоними волокнами (myoclonus epilepsy, RRF) вперше описана N.Fukuhara et al (1980) на підставі власних спостережень і узагальнення літературних даних.

Синдром MERRF обумовлений точковою мутацією мітохондріальної ДНК. Найбільш часто у хворих виявляється мутація у вигляді заміни аденіну на гуанін в нуклеотиді 8344, що призводить до дефекту мітохондріального гена РНК, що транспортує лізин.

Захворювання успадковується за мітохондріальним (цитоплазматичним, материнським типом) з високим ризиком, тобто передається потомству по материнській лінії. При аналізі родоводу і обстеженні членів сім'ї пробанда звертає увагу велике число родичів-носіїв точкових мутацій. Клінічні прояви у носіїв мутації характеризуються

винятковим внутрішньородинним поліморфізмом: зустрічаються як повні типові форми хвороби, так і стерті форми або окремі симптоми синдрому MERRF. Клінічний поліморфізм, ймовірно, пов'язаний з різним співвідношенням мутантної і нормальної ДНК мітохондрій в клітинах і тканинним порогом фенотипової експресії мітохондріального дефекту.

Патогенез захворювання вивчений недостатньо. Передбачається, що хвороба обумовлена порушеннями мітохондріальних процесів рибосомального синтезу внаслідок зниження вмісту транспортної РНК лізину і передчасного завершення трансляції на мітохондріальних рибосомах. Ці зміни призводять до глибоких дефектів функції мітохондрій та порушення тканинного дихання, особливо на рівні ключового IV комплексу дихального ланцюга. У тканині мозку при синдромі MERRF виявляється зниження рівня окисного метаболізму, зменшення захоплення нейронами глюкози, порушення регуляторних механізмів, що забезпечують підвищені метаболічні потреби в разі стресу. Зазначені порушення, очевидно, лежать в основі патогенетичних процесів, що ведуть до морфологічних пошкоджень і появи клінічної симптоматики.

Вік початку захворювання варіабельний - від 3 до 65 років. Клінічні прояви MERRF вкрай різноманітні. Ранніми ознаками є симптоми енцефаломіопатії - стомлюваність при фізичних навантаженнях, зниження пам'яті, уваги. Найбільш типовим є симптомокомплекс прогресуючої міоклонус-епілепсії (85% випадків), що включає міоклонус, атаксію та деменцію. При MERRF відзначається епілептичний міоклонус, який характеризується кореляцією зі змінами ЕЕГ, короткими розрядами і синхронної активацією м'язів при ЕМГ-дослідженні.

Атаксія проявляється хиткістю ходи і порушенням виконання координаторні проб. У ряді випадків атаксію виявити важко унаслідок виражених міоклоній. Регрес психічних функцій може передувати маніфестації основних клінічних симптомів MERRF, або виявлятися у процесі прогресування захворювання.

Крім цього, у більшості хворих (70%) спостерігаються генералізовані тоніко-клонічні судоми. Нейросенсорна глухота зустрічається у половини хворих і обумовлена ураженням периферичного відділу слухового аналізатора. Ознаки міопатії (м'язова слабкість, гіпотрофії м'язів, допоміжні прийоми при вставанні) зазвичай виражені помірно. Ймовірно, даний факт обумовлений різним ступенем ураження мітохондрій нервової та м'язової тканин. Сенсорні порушення проявляються розладами вібраційної чутливості і м'язово-суглобового відчуття.

У дітей спостерігається затримка фізичного та розумового розвитку. У деяких хворих спостерігається ліпоматоз. Пігментна дегенерація сітківки, хронічний панкреатит та цукровий діабет зустрічаються рідко.

Перебіг захворювання прогресує. Однак тяжкість і темп прогресування хвороби варіабельні в окремих хворих.

У крові визначається високий рівень молочної кислоти. У цереброспінальній рідині можливе помірне підвищення вмісту білка. При аналізі мітохондріальних ферментів дихального ланцюга у хворих з MERRF виявляється недостатність комплексів I та IV в мітохондріях скелетних м'язів. Є вказівки на можливу недостатність комплексу III.

При електроміографічних дослідженні виявляється первинно-м'язовий характер змін, а також зниження швидкості проведення імпульсу по периферичних нервах.

Електроенцефалограма хворих характеризується дезорганізацією основної активності, спайк-хвильовими розрядами, генералізованими одиничними і множинними, нерегулярними, білатерально синхронними комплексами - "поліспайк-хвиля" частотою 2-5 Гц, а також дифузними повільними хвилями. У 40% випадків реєструються фокальні аномалії, зокрема, в потиличних відведеннях.

При комп'ютерній томографії визначається дифузна атрофія мозку, деструктивні зміни білої речовини, зниження щільності мозкової тканини, іноді - кальцифікація базальних гангліїв.

У біоптату скелетних м'язів виявляються типові "рвані" червоні волокна (RRF). Ферментно-гістохімічний аналіз зазвичай виявляє недостатність цитохром С - оксидази при підвищеній активності сукцинатдегідрогенази. Характерним є дефіцит цитохром С - оксидази в гладкій м'язовій тканині судин.

При електронній мікроскопії скелетного м'яза або шкіри спостерігається збільшення кількості та розмірів мітохондрій, їх деформація, ліпідні включення.

При патологоанатомічному дослідженні найбільш виражені дегенеративні зміни зі значним зниженням числа нейронів і гліозу спостерігаються в зубчастих ядрах і верхніх ніжках мозочка. Уражаються також біла куля, червоні ядра, кора мозочка, нижні оливи і чорна субстанція. У спинному мозку значно страждають задні стовпи, спіноцеребелярні шляхи та шляхи Кларка, помірно - кортикоспінальні тракти. При електронно-мікроскопічному дослідженні в корі мозочка у хворих на MERRF виявляються аномально великі мітохондрії з паракристалічними включеннями. В периферичних нервах виявляється дегенерація аксонів, а також зниження кількості мієліну, що свідчить про можливу ушкодження шванівських клітин.

Критерії діагнозу:

- *материнський тип успадкування;*
- *дебют захворювання в 3 - 65 років;*
- *міоклонічна епілепсія, атаксія, деменція у сполученні з глухотою, атрофія зорових нервів, порушенням глибокої чутливості;*
- *лактат-ацидоз;*
- *помірне підвищення білка у лікворі;*
- *на ЕЕГ – генералізовані комплекси “спайк - хвиля”;*
- *на електроміограмі (ЕМГ) – первинно-м'язовий тип ураження;*
- *на комп'ютерній томограмі (КТ) – атрофія мозку, лейкоенцефалопатія, кальцифікація базальних гангліїв;*
- *у біоптатах м'язів – “рвані” червоні волокна;*
- *прогресуючий перебіг захворювання*
- *виявлення точкових мутацій в гені лізинової тРНК у позиціях 8344 і 8356 мтДНК.*

Диференціальну діагностику проводять з іншими прогресуючими міоклонус-епілепсіями, іншими мітохондріальними хворобами та дисгенезіями мозку.

Лікування симптоматичне (корекція порушень обміну, зменшення лактат-ацидозу). Встановлена ефективність рибофлавіну, нікотинамід, цитохрому С та коензиму Q₁₀, L-карнітину, вітаміну С, призначається протисудомна терапія.

Синдром MELAS – мітохондріальна енцефалопатія, лактат-ацидоз, інсультподібні епізоди (mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, stroke-like episodes) вперше виділена в самостійну нозологічну форму S.Pavlakis в 1984 році.

В основі патології лежить точкова мутація мітохондріальної ДНК. Найбільш часто (у 80-90% випадків) зустрічається мутація в нуклеотидах 3243, 3271 розташованих в мітохондріальному гені РНК, що транспортує лейцин. При цьому вміст аномальної мітохондріальної ДНК в різних тканинах хворого (рівень гетероплазмії) становить 93 - 96%. Ймовірно, цей рівень відображає поріг фенотипової експресії мітохондріальної мутації.

Захворювання успадковується строго по материнській лінії (мітохондріальне, цитоплазматичне успадкування) з високим ризиком. Однак приблизно в 55 - 75% родоводів хвороба реєструється de novo. При генеалогічному аналізі слід врахувати,

що в одній родині рідко зустрічається 2 сібси з класичним варіантом синдрому. Разом з тим досить часто пробанди мають родичів з одним симптомом захворювання. Даний факт, очевидно, пояснюється тим, що точкові мутації, що детермінують MELAS, можуть передаватися в різних кількісних співвідношеннях із залученням різних органів і тканин. Передбачається, що для прояву захворювання необхідно накопичення певної кількості мутантної мітохондріальної ДНК.

Патогенез патології пов'язаний з точковими мутаціями мітохондріального гена, що кодує транспортну РНК (в більшості випадків), наслідком чого є дефект синтезу мітохондріальних білків і недостатність функції мітохондрій. Однак окремі ланки патогенезу хвороби залишаються нез'ясованими.

Вік початку захворювання варіабельний, найбільш часто - між 6-10 роками. Початкові клінічні симптоми захворювання вельми неспецифічні: судоми, рецидивуючі головні болі, блювання, анорексія, м'язова слабкість. У розгорнутій стадії хвороби кардинальними проявами є: непереносимість фізичних навантажень, які провокують посилення міопатичного синдрому, поява нудоти, головного болю та запаморочення; судоми, інсультподібні стани з розвитком вогнищевої неврологічної симптоматики; порушення психомовного розвитку за типом деменції; низький зріст; приглухуватість. Рідше зустрічаються міоклонії, координаторні розлади, поліневропатія, порушення зору і серцево-судинної діяльності, цукровий діабет, гіпопаратиреоз.

Перебіг хвороби прогресуючий, при маніфестації у більш ранньому віці – більш важкий.

Кардинальними лабораторними ознаками є виявлення в крові лактат-ацидозу, органічної ацидурия з екскрецією молочної та піровиноградної кислот. У лікворі у половини хворих виявляється підвищений рівень білка.

При електрокардіографічному дослідженні у 12% випадків виявляється синдром Вольфа - Паркінсона - Уайта. При комп'ютерній томографії головного мозку найбільш типовими змінами є зони інфарктів, переважно в області великих півкуль, рідше - мозочка, базальних гангліїв. Спостерігаються також кальцифікація базальних гангліїв, атрофія кори великих півкуль.

Характерною морфологічною ознакою MELAS, як і ряду інших мітохондріальних енцефаломіопатій (синдрому Кернса-Сейра, MERRF та ін.), є "рвані" червоні волокна ("ragged" red fibres, RRF) в м'язовій тканині.

При дослідженні матеріалів аутопсії одним з найхарактерніших ознак пошкодження мозку при даному захворюванні є наявність старих і свіжих вогнищ інфарктів. Типовою є також атрофія кори з фокальними ушкодженнями у вигляді некрозу, зниження числа нейронів, наявність гліозу, мікрокіст (status spongiosus), проліферація капілярів. Часто виявляється кальцифікація базальних гангліїв переважно навколо судинних сплетінь. У судинах мозку ендотеліальні клітини зазвичай набряклі, у гладком'язових клітинах церебральних артеріол виявляються підвищені скупчення мітохондрій. Нерідко спостерігається мінералізація стінок дрібних і великих судин в області блідої кулі і зубчастого ядра. Як і в головному мозку, в спинному виявлені значні зміни - зменшення числа нейронів в передніх і задніх рогах, дегенерація кортикоспінальних шляхів, задніх і бокових стовбурів. В периферичних нервах визначаються демієлінізація, фіброз.

У м'язовій тканині, лейкоцитах, фіброблестах хворого визначається зниження активності ферментів дихального ланцюга. Найбільш часто виявляються зміни активності комплексу I.

Критерії діагнозу:

- материнський тип успадкування;
- дебют маніфестації до 40 років;
- непереносимість фізичного навантаження;
- мігреноподібні головні болі з нудотою і блюванням;
- інсультподібні епізоди;

- судоми;
- в крові – лактат-ацидоз;
- в сечі – органічна ацидурия;
- КТ – кальцифікація базальних гангліїв;
- “рвані” червоні волокна в біоптатах м’язів;
- прогресуючий перебіг захворювання
- виявлення точкові мутації мтДНК у нуклеотидах 3243, 3271.

Синдром MELAS необхідно диференціювати з іншими мітохондріальними хворобами, синдромом Лея (підгостра некротизуюча енцефалопатія), органічними ацидеміями, гомоцистинуриєю, синдромом Фабрі.

Терапія повинна бути спрямована на корекцію біохімічного дефекту (коензим Q₁₀ по 80-300 мг/день, рибофлавін (100 мг/сут), нікотинамід (до 1 г/день), діхлорацетат натрію (25-100 мг/кг), вітаміни К1 (по 25 мг/день), К₃ (по 75 мг/день), С (по 2-4 г/сут), янтарна кислота до 6 г/день, вітамін Е (300-500 мг/день), ідебенон (90-180 мг/день), цитомак по 4,0 мл в/м. Проведена терапія сприяє зменшенню симптомів ураження нервової, м’язової та ендокринної системи і покращенню соматичного статусу.

Синдром Кернса-Сейра. Вперше Т.Р.Keagris і G.P.Sayre описали синдром в 1958 році під назвою: пігментний ретиніт, зовнішня офтальмоплегія, повна блокада серця. Нозологічна самостійність синдрому Кернса-Сейра була доведена W.Olson (1972), який обстежив 7 пацієнтів з даною патологією.

Згідно з сучасними даними, синдром Кернса-Сейра пов’язаний з наявністю в тканинах хворого великої перебудови мітохондріальної ДНК. Зазвичай зустрічається велика делеція мітохондріального геному, розміри якої становлять від 2,0 до 7,8 тисяч пар нуклеотидів (довжина нормальної мітохондріальної ДНК - 16,6 тисяч пар нуклеотидів). Локалізація делеції може бути різною. Найчастіше вона зачіпає гени 1 і 4 комплексів дихального ланцюга. У деяких хворих, крім делеції, виявлено й інший тип перебудови мітохондріальної ДНК - дуплікація.

Переважає більшість випадків синдрому Кернса-Сейра - спорадичні. Батьки та інші родичі пробандів, як правило, не мають ознак мітохондріальної патології. Спорадичний характер захворювання пояснюється нездатністю ооцитів, які мають мітохондріальну делецію, до запліднення і розвитку ембріона. Особи чоловічої та жіночої статі хворіють приблизно з однаковою частотою.

Вік початку захворювання варіює від 4 до 18 років. Згідно L. P. Rowland at all. (1991), синдром характеризується наступною тріадою: дебют до 20 років, прогресуюча зовнішня офтальмоплегія, пігментний ретиніт і мінімум одна з таких ознак - атріовентрикулярна блокада серця, мозочковий синдром, підвищення рівня білка в лікворі > 1 г / л.

Крім перерахованих ознак для синдрому Кернса-Сейра характерні: низька переносимість фізичного навантаження, птоз, м’язова слабкість, гіпотрофія, низький зріст і низька маса тіла, туговухість та ендокринні розлади (цукровий діабет, зниження толерантності до глюкози, гіпопаратиреоз). Птоз, як правило, симетричний і білатеральний; рух очних яблук різко обмежений. Часто знижується гострота зору, на очному дні виявляється пігментна грануляція. Можлива діплопія, що не коригується антихолінестеразними препаратами.

Міопатичний синдром визначається через кілька років після виникнення птозу. Обличчя – маскоподібне, гіпомімічне, змінюється тембр голосу, часті поперхування, стомлюваність при тривалій мові.

При фізичних навантаженнях можуть розвиватися міалгії, міотонії, інтенційний тремор. Відзначаються епізоди коми внаслідок метаболічних порушень. Ендокринні розлади варіабельні (можлива низькозрісність, гінекомастія, гіпогонадізм, цукровий діабет, гіперальдостеронізм, гіпопаратиреоз, дефіцит гормону росту). Можуть відмічатись кіфосколіоз, краніосіностоз, метафізарна дисплазія; порушення емалогенезу; поразка нирок по типу ниркового тубулярного ацидозу або синдрому де Тоні-Дебре-Фанконі. Психічний

розвиток дітей може бути нормальним. Однак у старшому віці може відзначатися зниження інтелекту різного ступеня вираженості. Існує два варіанти синдрому – повний та неповний. Повний варіант включає в себе хронічну прогресуючу зовнішню офтальмоплегію, пігментний ретиніт і атріовентрикулярну блокаду. Неповний, в свою чергу, розподіляється на два варіанти. Перший включає до себе хронічну прогресуючу зовнішню офтальмоплегію, міопатію нисходячого типу і один з інших симптомів. Другий тип характеризується тільки ізольованою хронічною прогресуючою зовнішньою офтальмоплегією, зустрічається рідко, має пізній дебют. Перебіг захворювання прогресуючий.

Вирішальний фактор, що визначає тривалість життя хворих, - стан серцево-судинної системи: прогностично несприятливим є розвиток важких форм порушення серцевої провідності, міокардіальної дисфункції і зниження скорочувальної здатності міокарда.

Основні обмінні розлади: ацидоз (у випадку тяжкого стану), високий рівень молочної і піровиноградної кислот у крові натще і на тлі стандартного глюкозотолерантний тесту при збільшеному співвідношенні лактат / піруват (> 15).

При проведенні КТ - та ЯМР-досліджень мозку виявляється атрофія кори, ділянки зниженої щільності в області білої речовини мозку і мозочка, стовбура, таламуса, блідої кулі і чорної субстанції, у важких випадках - лейкоенцефалопатія, нерідко - кальцифікати базальних гангліїв.

Важливе діагностичне значення має виявлення "рваних" червоних волокон (RRF) в м'язовій тканині, зниження активності мітохондріальних ферментів в міоцитах та лімфоцитах периферичної крові.

Критерії діагнозу:

- дебют захворювання у віці 4-18 років;
- мозочковий синдром з інтенційним тремором;
- зниження інтелекту;
- прогресуюча зовнішня офтальмоплегія;
- пігментний ретиніт, іноді діпліопія;
- АВ-блокада серця;
- білок у лікворі більше 1 г/л ;
- ЕЕГ: неспецифічні зміни;
- ЕНМГ: первинно м'язовий тип порушення;
- КТ: атрофія кори, лейкоенцефалопатія, кальцифікати базальних гангліїв;
- в крові: підвищення аланіну, зниження загального карнітину, фолієвої кислоти, лактату, пірувату;
- "рвані" червоні волокна в біоптатах м'язової тканини,
- виявлення крупних делецій мтДНК.

Диференційний діагноз: необхідно проводити з іншими формами прогресуючих міопій, а також із захворюваннями, що сполучаються з птозом (міастенія, діабетична поліневропатія, офтальмоплагічна мігрень).

Лікування.

Гіповуглеводна дієта, убіхінон до 120 мг\день (2мг\кг), терміном на 3-6 місяців; тіамін до 900 мг\день; L-карнітин по 100 мг\кг\день; фолієва кислота по 1 мг\день; вітамін С по 2-4 г\день; рібофлавін по 50-60 мг\день; вітамін Е до 300-500 мг\день. У випадку повної АВ-блокади рекомендується штучний водій ритму. Обережно підходити до призначення наркозу.

Синдром NARP. Синдром нейропатія, атаксія, пігментного ретиніту (neuropathy, ataxia, retinitis pigmentosa, NAAP) вперше описаний I.J. Holt et all, в 1990 році.

Захворювання успадковується за материнськом типом (мітохондріальне, цитоплазматичне успадкування). Його виникнення обумовлено наявністю точкових мутацій у мітохондріальній ДНК. Сутність мутації полягає в заміні тиміну гуаніном в гені, локалізованому в позиції 8993 ДНК мітохондрій і відповідальному за синтез 6 субодиниць мітохондріальної АТФ-ази. Наявність аномальної мітохондріальної ДНК в тканинах організму обумовлює порушення активності АТФ-ази та призводить до

дефекту окислювального фосфорилування із зниженням накопичення АТФ клітинами. Відсоток мутантної ДНК у тканинах при синдромі NARP становить 70 - 90%. Виявлено залежність між тяжкістю хвороби і кількістю мутантної мітохондріальної ДНК в різних тканинах. Якщо відсоток мутантної ДНК становить більше 90% розвивається найбільш важка клінічна симптоматика, відповідна синдрому Лі, якщо менше 70% - прояви можуть обмежуватися пігментною дегенерацією сітківки.

Терміни клінічної маніфестації хвороби відрізняються варіабельністю. Основний симптомокомплекс характеризується нейрогенної м'язовою слабкістю, атаксією і пігментним ретинітом. Крім зазначених ознак для хворих характерні затримка психомоторного розвитку (нерідко за типом деменції), у деяких пацієнтів відзначаються судоми, порушення м'язового тону з формуванням спастичності.

У крові може бути підвищений рівень молочної кислоти. При морфологічному дослідженні в м'язовій тканині виявляються неспецифічні зміни. Феномен "рваних" червоних м'язових волокон (RRF) визначаються рідко. При ЕНМГ реєструють ознаки периферичної сенсорної та сенсомоторної поліневропатії. При електроретінографії часто виявляють дисфункцію паличок сітківки. У ряді випадків, при МРТ головного мозку виявляють атрофію мозочка і кори головного мозку, в найбільш важких випадках - некрози в області базальних гангліїв.

Критерії діагнозу:

- *варіабельний початок маніфестації;*
- *нейрогенна м'язова слабкість;*
- *невропатія;*
- *атаксія;*
- *пігментний ретиніт;*
- *судоми;*
- *затримка психо-моторного розвитку (деменція);*
- *спастичність;*
- *"рвані" червоні волокна у біоптатах м'язів виявляються рідко;*
- *ДНК-діагностика найбільш частих мутацій мтДНК, характерних для даного синдрому.*

Лікування: До теперішнього часу специфічного лікування синдрому NARP не розроблено. Проводиться симптоматична, посиндромная терапія. Всім хворим показана нейротрофічна, метаболічна терапія, як і при всіх мітохондріальних захворюваннях. Левокарнітіна - 20% розчин 50-75 мг / кг на добу; коензим Q-10 - 90-300 мг / добу; янтарна кислота - 10 мг / кг; аскорбінова кислота - до 2 г / сут; вітамін E-10% розчин 300-500 мг / добу.

Прогноз: У багатьох пацієнтів з синдромом NARP тривалий час стан зберігається стабільним, але можуть виникати його погіршення на тлі інфекційних захворювань.

Синдром Пірсона (рефракторна сидеробластна анемія з вакуолізацією клітин кісткового мозку та екзокринною дисфункцією підшлункової залози) Синдром Пірсона вперше описаний в 1979 році Н.А. Pearson et al. Він обумовлений делецією мтДНК.

Першою визначальною ознакою синдрому Пірсона є недостатність кісткового мозку. Спостерігається сидеробластна анемія, як правило, макроцитарна. Вона часто поєднується з нейтропенією та тромбоцитопенією. При дослідженні кісткового мозку виявляється його гіпоплазія з характерною вакуолізацією гемопоетичних клітин.

Другою визначальною ознакою є дисфункція підшлункової залози з порушенням зовнішньої секреції у зв'язку з атрофією і фіброзом ацинарних клітин. В результаті розвивається синдром мальабсорбції з хронічною діареєю, що обумовлює низькі темпи росту і розвитку дитини.

Іншою кардинальною особливістю синдрому Пірсона є постійна або періодична лактат-ацидемія, викликана дефектами окисного фосфорилування. Поряд із збільшенням співвідношення лактат / піруват спостерігається підвищена екскреції з сечею органічних кислот.

Спостерігаються різні порушення з боку інших органів і систем. Ураження печінки призводить до збільшення рівня трансаміназ, білірубину і ліпідів, а також стеатозу. У деяких хворих розвивається печінкова недостатність. Ураження нирок проявляється у вигляді тубулопатії подібної синдрому детонації деТоні-Дебре-Фанконі. Можуть виникати ендокринні порушення, у вигляді дефіциту гормону росту, гіпотиреозу, гіпаратиреозу. Ендокринна функція підшлункової залози у більшості пацієнтів залишається нормальною. Однак іноді може розвиватися цукровий діабет. У ряді випадків виявляється надниркова недостатність. Атрофії селезінки не спостерігалось.

Затримка росту і розвитку є поширеним явищем. До цього призводять дефекти клітинної енергетики, порушення процесів всмоктування внаслідок екзокринної панкреатичної недостатності, печінкової і ниркової недостатності, порушень мієлінізації.

Синдром Пірсона є прогресуючим захворюванням, і його симптоматика змінюється з віком. Прояви синдрому Пірсона можуть виявлятися вже при народженні, а у 40% пацієнтів - впродовж першого року. Вони характеризуються стійкою гіпопластичною анемією, іншими цитопеніями, низькою вагою при народженні, мікроцефалією, а також залученням в патологічний процес безлічі органів і систем (ШКТ, нервово-м'язової, печінки, нирок та ін).

У хворих з синдромом Пірсона в дитячому і ранньому дитячому віці, часто зустрічаються затримка розвитку, хронічна діарея і прогресуюча гепатомегалія. Ці симптоми можуть поєднуватися з епізодичними метаболічними кризами, що характеризуються сонливістю, блюванням, порушенням електролітичного балансу, лактат-ацидозом (підвищення співвідношення лактат\піруват) і печінковою недостатністю. З плином часу лактат- ацидоз може стати стійкими.

У пацієнтів, що вижили на першому році життя і ранньому віці, спостерігалось поступове покращання гематологічних показників. У таких випадках реєструвалося фенотипова трансформація синдрому Пірсона в синдром Кернса-Сейра.

Синдром Пірсона нерідко призводить до смерті на першому році життя або у ранньому дитячому віці. Зазвичай причинами смерті є бактеріальний сепсис у зв'язку з нейтропенією, глибокі метаболічні розлади та печінкова недостатність.

Критерії діагнозу:

- *дебют захворювання у неонатальний період або в перші місяці життя;*
- *гіпопластична анемія, панцитопенія;*
- *порушення екзокринної функції підшлункової залози;*
- *лактат- ацидоз*
- *затримка росту та розвитку*
- *в окремих випадках – енцефаломіопатія, атаксія, деменція, прогресуюча зовнішня офтальмоплегія при трансформації синдрому Пірсона в синдром Кернса-Сейра.*

Лікування: корекція тяжких порушень функції кістякового мозку, симптоматична та посиндромна терапія як й при інших мітохондріальних захворюваннях.

Мутації в ядерній ДНК

Глутарова ацидемія. Тип успадкування Х-зчеплений рецесивний та аутосомно-рецесивний. Захворювання обумовлене множинним дефіцитом флавопротеїнових ацил-СоА-дегідрогеназ. Виділяють 3 форми захворювання:

Перша форма - в результаті дефекту в метаболізмі лізину та триптофану, зниження карнітину. Для цієї форми характерними симптомами є:

- респіраторний дистрес-синдром;
- макроцефалія;
- фронтально-скронева атрофія;
- гострі енцефалопатичні кризи (в 6-18 місяців);
- деструкція смугастого тіла (стріатума);
- м'язова гіпотонія;
- блювання;
- гепатоспленомегалія;
- незвичайний запах сечі;
- анемія;
- у сечі підвищення рівня глутарової кислоти, глутарілкарнітину, зниження карнітину.

Терапія: карнітин, обмеження лізину та триптофану, рибофлавін. Прогноз сприятливий при ранньому встановленні діагнозу.

Друга форма глутарової ацидемії складається із летальної, неонатальної форми з уродженими аномаліями, неонатальної форми без вроджених аномалій, інфантильної, дитячої та пізньої форм .

Для неї характерним є:

- хворіють переважно хлопці;
- респіраторний дистрес-синдром;
- м'язова гіпотонія, летаргія, кома;
- блювання;
- гепатоспленомегалія;
- незвичайний запах сечі;
- анемія;
- черепно-лицьові дисморфії;
- у сечі – органічні кислоти;
- КТ-дегенерація мозку;
- наявні аномалії ШКТ, полікістоз нирок, вроджені вади серця;
- рання маніфестація, тяжкий перебіг, рання смерть;

Лікування: вуглеводні повинні становити 75% усього раціону, зниження білка до 1,5 г/кг/добу, жирів до 3 г/кг/добу. Використовуються бікарбонати, рибофлавін, L-карнітин. У період метаболічних кризів – введення глюкози з інсуліном та метиленового синього в дозі 2 мг/кг.

Для третьої форми глутарової ацидемії характерними симптомами є:

- блювання, нудота;
- жовтяниця, гепатоспленомегалія;
- м'язова слабкість, гіпотонія;
- у сечі – органічні кислоти.

При проведенні КТ відмічена атрофія білої субстанції мозку.

У лікуванні глутарової ацидемії основними є гіповуглеводна дієта, рибофлавін, L-карнітин.

Фумарова ацидемія описана Zinn та співавторами в 1968 році. Тип успадкування - аутосомно-рецесивний. Маніфестація захворювання частіше в 5-7 місяців. Характерними ознаками є блювання, поганий приріст маси тіла, підвищена збудливість, тоніко-клонічні судоми, дистонія, мікроцефалія, аутизм, у сечі – висока концентрація фумарової кислоти, в крові – підвищення лактату, пірувату. При КТ – атрофія кори мозку, розширення шлуночкової системи, агенезія мозолястого тіла, можливі кісти мозку, в біоптатах м'язів – “рвані” червоні волокна.

Лікування: дієта, збагачена вуглеводами; Коензим Q-10 - 60-90 мг / добу; Цитохром С -4,0 в / м або в / в № 10. Рекомендовано часте годування хворих. Прогноз – несприятливий (смерть від інтеркурентних інфекцій).

Дефіцит комплексу 1(NADH:CoQ-редуктаза) – описаний у 1974 році Senior B., R.L.Junqas. Успадкування – аутосомно-домінантне, можливо рецесивне X-зчеплене.

Виділяють 3 варіанти дефіциту:

1. Неонатальний, для якого характерні м'язова гіпотонія, затримка психомоторного розвитку, серцево-судинна недостатність. Смерть настає в перші місяці життя.

2. Ранній дитячий, який характеризується регресом нервово-психічного розвитку, прогресуючою енцефалопатією (зниження пам'яті, емоційна лабільність), судомами, які резистентні до терапії, атаксією, глухотою, пігментним ретинітом, можливе сполучення зі спастичним парезом та розумовою відсталістю.

3. Варіант асоційований із синдромом MELAS.

Перебіг синдрому прогресуючий, прогноз несприятливий при неонатальному дебюті.

Дефіцит комплексу 2 (сукцинат:CoQ-редуктаза) – описаний у 1984 році J.E.Riqqs. Успадкування – аутосомно-домінантне.

Для синдрому характерними ознаками є енцефаломієлопатія, міоглобінурія, низький зріст, деменція, міоклонуси, дефіцит аконідази, сукцинілдегідрогенази. Перебіг захворювання прогресуючий.

Дефіцит комплексу 3 (CoQ-цитохром С оксидоредуктаза) – описаний у 1984 році А.І.Спіро. Успадкування можливе як менделівське, так і материнське. Виділяють 3 варіанти дебюту захворювання:

-**неонатальний** (генералізована м'язова гіпотонія, лактат-ацидоз),

-**ранній дитячий** (міопатія, атаксія, сенсорна поліневропатія, глухота, зниження гостроти зору, пігментний ретиніт, низькорослість, цукровий діабет, проксимальні тубулопатії),

-**дорослий тип** (міопатія, м'язова атрофія, енцефалопатія, кардіоміопатія). Перебіг синдрому - прогресуючий. Регресія ознак розвивалася через 3 роки від початку захворювання.

Дефіцит комплексу 4-го дихального ланцюга (цитохром С-оксидаза). Тип успадкування - аутосомно-рецесивний. Виділяють міопатичну та мультисистемну форми синдрому.

Міопатична форма ділиться на фатальну та доброякісну. Основними симптомами є міопатія. Початок захворювання - на першому році життя. **Мультисистемні варіанти** мають перебіг як енцефалопатії або асоціюються з іншими синдромами. Фатальний варіант проявляється в неонатальному періоді дихальними розладами, дифузною м'язовою гіпотонією, зниженням сухожильних рефлексів, уродженим лактат-ацидозом. У деяких хворих – наявна ниркова недостатність (синдром Фанконі) чи кардіоміопатія. Хворі помирають у віці до року. Доброякісна інфантильна мітохондріальна недостатність включає в себе трихолопідистрофію та мітохондріальні енцефалопатії (хвороба Лея, хвороба Альперса).

Підгостра некротизуюча енцефаломієлопатія Лея описана в 1951 році D.Leigh. Це хвороба першого-другого року життя (рідко до 7 років). Успадкування – аутосомно-рецесивне, Х-зчеплене рецесивне, мітохондріальне. Критеріями діагнозу є:

- дебют із другого тижня життя і до 7 років;
- атаксії, затримки психомоторного розвитку або регресія розвитку;
- спастичність або м'язова гіпотонія;
- атрофія зорових нервів, пігментний ретиніт, офтальмоплегія, ністагм;
- Рейє-подібний синдром:
- лактат-ацидоз;
- гостре виснаження після звичайних інфекцій;
- при обстеженні комп'ютерною томографією (КТ) – симетричне ураження базальних гангліїв, дегенерація середнього мозку, базальних гангліїв.

Лікування: вітамінотерапія, L-карнітин, коензим Q₁₀.

Для прогресуючої **склерозуючої поліодистрофії Альперса** (описана в 1931 році В.І.Алперс, аутосомно-рецесивний тип успадкування) характерними симптомами є:

- генералізовані або тоніко-клонічні судоми, затримка психомоторного розвитку (ЗПМР);
- порушення неврологічного статусу, летаргія;

- гепатомегалія;
- зниження зору та слуху.

Для гострої *неонатальної форми синдрому Альперса* характерні:

- мікроцефалія, ЗПМР;
- деформація грудної клітки, зниження рухливості суглобів;
- неонатальні судоми, порушення ковтання.

При КТ атрофія кори мозку, дегенерація сірої субстанції мозку. У крові: підвищені лактат, піруват, гіпербілірубінемія, гіпераманіємія, зниження альбуміну, протромбіну. Лікування не розроблене. Можливе використання карнітину, тіаміну, убіхінону.

Дефіцит комплексу 5 (захворювання описане в 1976 році D.L.Scotland), причиною є точкова мутація мтДНК. **Критеріями діагнозу є:** ЗПМР, пігментний ретиніт, судоми, атаксія, деменція, міопатія. Перебіг прогресуючий, прогноз несприятливий.

Дефіцит коензиму Q (синдром описаний у 1989 році, S.Ogasahara співавторами). Тип успадкування не уточнений. Для синдрому є характерними метаболічні кризи, міопатія, зниження зору, глухота, інсультподібні епізоди, атаксія, синдром Фанконі, ендокринні порушення, лактат-ацидоз, зниження активності ферментів дихального ланцюга. Лікування: вітаміни С, К, рибофлавін, коензим С, сукцинат натрію.

Захворювання, які пов'язані з порушенням метаболізму молочної та пірвіноградної кислот:

Дефіцит піруваткарбоксилази (синдром описаний у 1968 році (F.A.Hommes). Тип успадкування аутосомно-рецесивний. Захворювання проявляється в неонатальному періоді. Для синдрому характерні судоми, рефракторні до стандартної терапії, симптомокомплекс "млявої дитини". У крові підвищення рівня кетонових тіл, гіперамоніємія, гіперлізинемія. Відмічено зниження активності піруваткарбоксилази в скелетних м'язах.

Дефіцит піруватдегідрогенази (синдром описаний у 1987 році V.H.Robinson et all, дефект на 3-й хромосомі, X-хромосомі, успадкування аутосомно-рецесивне і X-зчеплене) проявляється 3 формами: неонатальною, інфантильною та доброякісною. Для неонатальної, злаякісної форми синдрому, при якій смерть настає до 8 місяців від дихальної недостатності, характерними є: низька маса тіла, короткі пальці, м'язова гіпотонія, стридор, судоми, які резистентні до терапії. В крові - ацидоз, підвищені лактат, піруват. На КТ – дисгенезія мозку.

Виділяється інфантильна форма, при якій діти живуть до 3 років. Характерними симптомами синдрому є:

- блювання, гіпотрофія, міопатія, парези, судоми, які резистентні до лікування;
- ЗПМР, зниження гостроти зору, парези, ністагм, дихальні розлади, в крові - підвищені лактат, піруват. На КТ – атрофія мозку.

Для доброякісної форми синдрому характерні атаксія, м'язова дистонія, міопатія, м'язова атрофія, ЗПМР, мікроцефалія, обмеження руху очних яблук. У крові - лактат-ацидоз.

Лікування: кетогенная дієта, що забезпечує до 75% енергетичний потреби за рахунок надходження жирів, до 15% - білків і лише до 10% - вуглеводів; тіамін - 25-100 мг / кг на добу (50-200 мг / добу); тіоктова кислота - 5-50 мг / добу (до 100-500 мг / добу); дімефосфон - 30 мг / кг на добу; янтарна кислота - до 6 г / добу.

Дефект дигідроліпоїлтрансациетилази (описаний у 1990 році Б. Робінсоном і співавторами), успадкування – аутосомно-рецесивне) характеризується мікроцефалією, епікантом, атрофією зорових нервів, міопатією, яка змінюється тетрапарезом. У крові підвищені: лактат, піруват, аланін, амоній, відмічено зниження активності дигідроліпоїлтрансациетилази. У сечі відмічена органічна ацидурія.

Дефіцит дигідроліпоїлдегідрогенази (описаний у 1981 році, успадкування аутосомно-рецесивне), характеризується респіраторним стридором, зниженням гостроти зору, атрофією зорових нервів, м'язовою гіпотонією, ЗПМР. У крові підвищені: лактат, піруват, аланін, альфа-кетоглутарат. Наявний дефіцит в усіх органах дигідроліпоїлдегідрогенази. При лікуванні використовуються тіамін, карнітин, дихлорацетат, дієта з високим вмістом жиру та обмеженням вуглеводнів.

Дефіцит сукцинатдегідрогенази (описаний у 1981 році R.S.Sengers et all.) характеризується прогресуючим перебігом і проявляється енцефалопатією, гіпертрофічною кардіоміопатією.

Дефіцит альфа-кетоглутаратдегідрогенази (описаний у 1981 році Б. Робінсоном і співавторами, успадкування – аутосомно-рецесивне). Характеризується лактат-ацидозом, порушенням ковтання, розладом дихальних функцій, спастичним тетрапарезом, розумовою відсталістю, судомами. У крові - підвищені: лактат, піруват, альфа-кетоглутарат, метаблічний ацидоз. При КТ – кісти базальних гангліїв, таламусу. Прогноз несприятливий. смерть на 1-му році життя.

Порушення окислення жирних кислот (ЖК)

Генетичні дефекти окислення жирних кислот проявляється у ранньому дитинстві, часто гіпокетонемічній комі, довгому голодуванні, операції, інфекції. При гіперамоніемії можуть проявлятися симптоми печінкової недостатності. Дефекти окислення викликають міопатію, біль, гострий міоліз при фізичному навантаженні, кардіоміопатії. Усі дефекти окислення жирних кислот успадковуються за аутосомно-рецесивним типом. При лабораторному обстеженні виявляється гіпоглікемія, підвищення печінкових ферментів, лактату, креатинкінази, міоглобіну. У плазмі крові відмічається зниження загального вмісту карнітину. Для встановлення діагнозу використовується тест Гатрію (визначенню специфічних метаболітів). У сечі з'являються дікарбокисильні кислоти. Проводяться ензимологічні дослідження (фібробласти, лімфоцити).

При лікуванні використовується введення глюкози, інсуліну. Не можна вводити ліпіди. Виключити голодування більше ніж 8-12 годин. При гострих станах – заміне переливання крові, гемодіаліз.

Первинна недостатність карнітину (описана в 1990 році I. Tein et all., успадкування аутосомно-рецесивне) виникає внаслідок недостатньої ниркової реабсорбції карнітину. Для захворювання характерні: кардіоміопатія, м'язова гіпотонія, в'ялість, летаргія, епізоди гіпоглікемії, печінкова недостатність. У плазмі крові зниження карнітину (5-15% від норми), в сечі – підвищений вільний карнітин, органічні кислоти.

Лікування: L-карнітином під контролем його рівня в сироватці крові, дієта з обмеженням жиру.

Недостатність карнітинпальмітоїлтрансферази 1 (синдром описаний у 1970 році W.G.Engel et all.), тип успадкування аутосомно-рецесивний) проявляється в ранньому віці розвитком некетонемічної гіпоглікемічної коми, гепатомегалією, ацидозом. У плазмі вдвічі знижений загальний вміст карнітину, ацилкарнітинів менше 20%. У сечі наявні органічні кислоти, відсутність дікарбокисилів. У фібробластах та клітинах печінки зниження ферменту карнітинпальмітоїл-трансферази 1.

Недостатність карнітин-транслокази (описана в 1992 році Стенлі, успадковується за аутосомно-рецесивним типом) має прогресуючий, несприятливий прогноз. Проявляється судомами, апное, брадикардією, гепатомегалією, міопатією, комою, кардіоміопатією. У крові втричі зниження карнітину, ацилкарнітинів 80%. Відмічається зниження активності ферменту карнітин-транслокази. Смерть настає в перші місяці життя.

Недостатність карнітинпальмітоїлтрансферази 2 (описана в 1979 році H.L.Scholte et all., успадкування – аутосомно-рецесивне), хворіють переважно хлопці. Для захворювання характерні симптоми: кардіоміопатії, ураження печінки, при помірній формі (вік більше 15 років) – м'язова гіпотонія, міоглобінурія, гострий некроз м'язів (наприклад після лихоманки). У плазмі – зниження карнітину, ацилкарнітинів (40-80%). У сечі – органічні кислоти, відсутність дикарбоксилів. Відмічено зниження активності в скелетних м'язах карнітинпальмітоїлтрансферази 2.

Дефіцит ацил-Со-А-дегідрогенази жирних кислот з довгим вуглеводним ланцюгом (VLCAD). Описаний у 1985 році Hale et all.. Тип успадкування – автономно-рецесивний. Мутантний ген локалізований на довгому плечі 2 хромосоми. Прояви синдрому: блювання, нудота, м'язова гіпотонія, судоми, кома, респіраторний дистрес-синдром, кардіоміопатія, міальгії, гепатомегалія, мікроцефалія, ЗПМР. Відмічається органічна ацидурія. У плазмі – жирні кислоти. Наявна міоглобінурія.

Дефіцит 3-гідроксиацил-Со-А-дегідрогенази жирних кислот з довгим вуглеводним ланцюгом (описаний у 1989 році Wanders R. et all., тип успадкування-аутосомно-рецесивний). Виділяють тяжку та легку форми. Маніфестація тяжкої форми синдрому на 3-7-му місяці життя. Характерні гострий початок, блювання, діарея, Рейє-подібний синдром, респіраторний дистрес-синдром, м'язова слабкість, гіпотонія, порушення свідомості, судоми, ЗПМР, поліневропатія, пігментний ретиніт, гіпертрофічна кардіоміопатія. Смерть настає від серцевої або ниркової недостатності. Для легкої форми характерні нудота, напади гіпоглікемії, лактат-ацидоз, ацидурія, у плазмі – підвищені жирні кислоти.

Дефіцит ацил-Со-А-дегідрогенази жирних кислот із середнім вуглеводним ланцюгом (MCAD) зустрічається із частотою 1:6000 (описаний у 1976 році N. Gregersen et all.). Тип успадкування синдрому аутосомно-рецесивний. Частіше захворювання проявляється гостро у віці від 3 місяців до 3 років. Характерними симптомами є: блювання, діарея, судоми, Рейє-подібний синдром, прогресуючий метаболічний криз (після 8-16-ї години голодування, при захворюваннях, операції) – появляється сонливість, летаргія, нудота. Відсутність первинного ураження м'язів. Характерні гіпоглікемія, ацидурія.

Дефіцит ацил-Со-А-дегідрогенази жирних кислот із коротким вуглеводним ланцюгом (синдром описаний у 1984 році D.Turnbull і спів et all., авторами, аутосомно-рецесивний тип успадкування) проявляється генералізованою та м'язовою формами. Для генералізованої форми синдрому характерні: рання маніфестація, м'язова дистонія, судоми, блювання, ЗПМР, міотонія, висипи. Для м'язової форми характерні: міопатія, зниження імунітету, метаболічний ацидоз, відсутність гіпоглікемії. У сечі хворих підвищена етилмалонова кислота, бутирилгліцин, ацилкарнітини, жирні кислоти.

Лікування дефіциту ацетил-КоА-дегідрогенази жирних кислот з довгим, коротким та середнім вуглеводним ланцюгом: дієта зі зниженим вмістом жирів (до 15-20% добового раціону), збагачена вуглеводами (до 60-70% добового раціону); рибофлавін - 3-20 мг / кг на добу в 4 прийоми (до 25-50 мг / добу); левокарнітіна 20% розчин до 100 мг / кг на добу.

Загальні принципи комплексного лікування хворих мітохондріальними хворобами:

- обмеження легкозасвоюваних вуглеводів в дієті хворих (до 10 г / кг маси тіла);
- використання коректорів активного переносу електронів за дихальним ланцюгом;
- введення кофакторів ензимних реакцій, що протікають в клітинах;
- попередження прогресування ушкоджень мітохондрій;
- ліквідація лактат-ацидозу;
- усунення дефіциту карнітину;
- призначення антиоксидантів;
- використання симптоматичних засобів;
- попередження вторинних мітохондріальних дисфункцій.

Групи лікарських препаратів, спрямовані на корекцію мітохондріальних порушень:

1-група - засоби, спрямовані на активацію переносу електронів за дихальним ланцюгом:

- коензим Q.-10 - 30-60 мг / добу протягом 2 міс. (4-5 мг / кг в добу в 2 прийоми);
- кудесан - 30-150 мг / добу (курс - 2 міс.) 2-3 курси на рік. Підтримуюча доза - 15-30 мг / добу (у флаконі 20 мл; 1 мл містить 30 мг коензиму Q-10 і 4.5 мг вітаміну E);
- Янтарна кислота - 8-10 мг / кг на добу протягом 2 міс. (3 дні прийом, 2 дні перерва), до 6 г/добу при дефіциті дихального комплексу 1 і дефіциті піруватдегідрогеназного комплексу.

2-група - засоби кофакторної терапії (середня тривалість курсу - 1 міс):

- нікотинамід - 20-30 мг / добу;
- рибофлавін - 20-30 мг / добу (3-20 мг / кг в добу в 4 прийоми);
- тіамін - 20-30 мг / добу (25-100 мг / кг на добу);
- тіоктова кислота - 100-200 мг / добу (5-50 мг / добу);
- біотин - 5 мг / добу (у важких випадках до 20 мг / добу).

3-група - коректори порушеного обміну жирних кислот:

- 20% розчин левокарнітіна - 30-50 мг / кг на добу протягом 3-4 міс. (приймати до їжі, розбавивши рідиною);
- левокарнітін - 25-100 мг / кг в добу в 4 прийоми.

4-група - засоби, спрямовані на попередження вільно-радикального пошкодження мітохондріальних мембран (прийом протягом 3-4 тижнів):

- аскорбінова кислота - 200-500 мг / добу;
- вітамін E - 50-300 мг / добу.

Коррекція лактат-ацидоза:

- дімефосфон - 30 мг / кг (1 міс.);
- діхлорацетат - 15 мг / кг в добу в 3 прийоми (підвищується ризик розвитку нейропатії при тривалому прийомі внаслідок дефіциту тіаміну);
- 2-хлорпропіонат.

При лікуванні мітохондріальних хвороб необхідно:

- уникати тривалих перерв у прийомі їжі, навантаження вуглеводами;
- уникати надмірних фізичних навантажень;
- проводити лікування інфекцій;
- пам'ятати про негативний вплив на функціонування мітохондрій ряду медикаментів (барбітуратів, препаратів вальпроєвої кислоти, хлорамфеніколу, тетрацикліну та ін);
- за наявності судомного синдрому - протисудомні засоби.

Фактори, що знижують ефективність лікування мітохондріальних хвороб:

- труднощі ранньої діагностики;
- мала вивченість окремих ланок патогенезу хвороб;
- рідкісність деяких форм патології;

- тяжкість стану хворих у зв'язку з мультисистемністю уражень;
- відсутність єдиного погляду на критерії ефективності терапії.

Лікування мітохондріальних хвороб, в основі яких лежать мутації ядерної ДНК:

Дефіцит піруватдегідрогеназного комплексу:

- кетогенная дієта, що забезпечує до 75% енергетичний потреби за рахунок надходження жирів, до 15% - білків і лише до 10% - вуглеводів
- тіамін - 25-100 мг / кг на добу (50-200 мг / добу)
- тіоктова кислота - 5-50 мг / добу (до 100-500 мг / добу)
- дімефосфон - 30 мг / кг на добу
- янтарна кислота - до 6 г / добу

Кетогенну дієту призначають при дефекті піруватдегідрогенази і дефекті комплексу 1

Питання для самоконтролю

1. Етіологія і патогенез мітохондріальних хвороб.
2. Які загальноклінічні прояви мітохондріальних хвороб?
3. Які методи діагностики використовують при МТЗХ?
4. Який тип успадкування МТЗХ?
5. Які найбільш часті клінічні прояви МТЗХ при ураженні ЦНС?
6. Які найбільш часті клінічні прояви МТЗХ при ураженні очей?
7. Які найбільш часті клінічні прояви МТЗХ при ураженні серця?
8. Які найбільш часті клінічні прояви МТЗХ при ураженні печінки?
9. Які найбільш часті клінічні прояви МТЗХ при ураженні нирок?
10. Які найбільш часті клінічні прояви МТЗХ при ураженні ШКТ, ендокринної системи?
11. Які найбільш часті клінічні прояви МТЗХ при ураженні кісткового мозку?
12. Перелічіть критерії діагнозу синдромів Лебера, MERRF, MELAS, Кернса-Сейра.
13. Перелічіть МТЗХ, які пов'язані з мутаціями у ядерній ДНК.
14. Перелічіть основні принципи лікування мітохондріальних захворювань.

Тести для перевірки початкового рівня підготовки:

1. **Нуклеотидна структура ДНК мітохондрій людини була розшифрована у:**
 - A. 1971 році.
 - B. 1981 році.
 - C. 1984 році.
 - D. 1987 році.
 - E. 1991 році.
2. **Що таке мітохондріальні хвороби?**
 - A. Хвороби, причиною яких є мутації мітохондріальних генів;
 - B. Хвороби, при яких підвищена активність мітохондрій у результаті впливу факторів довкілля.
 - C. Хвороби, причиною яких є структурні перебудови хромосом.
 - D. Хвороби, які виникають у результаті токсичної дії медикаментів.
 - E. Усе перераховане вірно.
3. **Гетероплазмія це:**
 - A. Наявність лише нормальної мтДНК.
 - B. Наявність лише мутантної мтДНК.
 - C. Наявність як нормальної, так й мутантної мтДНК.

- D. Усе перераховане не вірне.
- 4. Найбільша кількість мітохондрій міститься в таких органах:**
- A. Мозок, серце, скелетні м'язи, очі.
 - B. Нирки, мозок, печінка, легені.
 - C. Серце, нирки, очі, щитоподібна залоза.
 - D. Печінка, серце, очі, нирки, шлунок.
 - E. Нирки, очі, легені, серце, шкіра.
- 5. Яка роль мітохондрій у клітинному метаболізмі?**
- A. Відповідають за синтез ліпідів.
 - B. Відповідають за синтез вуглеводів.
 - C. Відповідають за синтез білків.
 - D. Відповідають за синтез АТФ.
 - E. Відповідають за звільнення клітин від продуктів катаболізму.
- 6. Що собою представляє геном мт-ДНК**
- A. Дволанцюгова кільцева молекула
 - B. Ниткоподібна молекула
 - C. Дволанцюгова ниткоподібна молекула
 - D. Одноланцюгова кільцева молекула
 - E. Усе перераховано вірно
- 7. Для МтДНК характерна така властивість:**
- A. Швидкий темп мутування.
 - B. Повільний темп мутування.
 - C. Наявність інтронів.
 - D. Незначна кількість копій у кожній клітині.
 - E. Батьківський характер успадкування
- 8. Який тип успадкування характерний для мітохондріальної ДНК?**
- A. Батьківський тип успадкування.
 - B. Материнський тип успадкування.
 - C. Успадкування від обох батьків.
 - D. Успадкування тільки від матері до доньок.
 - E. Успадкування тільки від батька до синів.
- 9. Які методи застосовуються для діагностики мітохондріальних хвороб?**
- A. Синдромологічний аналіз.
 - B. Клініко-геніалогічний аналіз.
 - C. Біохімічні дослідження.
 - D. Біопсія м'язів та їх мікроскопічне дослідження.
 - E. Усі перераховані.
- 10. Найбільш інформативним джерелом для виявлення мутацій при МТЗ є:**
- A. Шкіра.
 - B. Слизові оболонки.
 - C. М'язи.
 - D. Кров.
 - E. Спинний мозок.

Тести для контролю кінцевого рівня підготовки:

- 1. Який синдром має назву синдрому "рваних червоних волокон":**
- A. Лебера.
 - B. Кернса-Сейра.
 - C. Пірсона.
 - D. MERRF.
 - E. MELAS.
- 2. Симптом "рваних червоних волокон" зустрічається при:**
- A. Синдромі MERRF.

- B. Синдромі Кернса-Сейра.
 - C. Синдромі MELAS.
 - D. Усіх перерахованих.
3. **Міоклонус-епілепсія відома під назвою такого синдрому:**
- A. Кернса-Сейра.
 - B. Пірсона.
 - C. MERRF.
 - D. MELAS.
 - E. Лебера.
4. **Перебіг хвороби при синдромі MERRF:**
- A. Гострий.
 - B. Рецидивуючий.
 - C. Хронічний.
 - D. Прогресуючий.
 - E. Затяжний.
5. **Синдром MELAS означає:**
- A. Мітохондріальна енцефалопатія, алкалоз.
 - B. Лактат-ацидоз, інсульти, анорексія.
 - C. Мітохондріальна енцефалопатія, лактат-ацидоз, інсультоподібні епізоди.
 - D. Міалгії, атаксія.
 - E. Порушення свідомості, міалгії, алкалоз, вогнищева неврологічна симптоматика.
6. **При синдромі MELAS головний біль:**
- A. Постійний.
 - B. Виражений.
 - C. Помірний.
 - D. Мігреноподібний.
 - E. Приступоподібний.
7. **Синдром Кернса-Сейра відноситься до такої групи мітохондропатій:**
- A. Місенс-мутантна мітохондропатія.
 - B. Мутації в генах тРНК.
 - C. Делеції або дуплікації ділянок мітохондріальної ДНК.
 - D. Мутації, що знижують кількість копій мітохондріальної ДНК.
 - E. Мутації в ядерній ДНК.
8. **Рівень білка у спинномозковій рідині при синдромі Кернса-Сейра:**
- A. В межах норми.
 - B. Знижений.
 - C. Підвищений.
 - D. Залежить від тяжкості процесу.
 - E. Залежить від тривалості захворювання.
9. **Рефрактерна сідеробластна анемія з вакуолізацією клітин кісткового мозку та екзокринною дисфункцією підшлункової залози відома під назвою такого синдрому:**
- A. Кернса-Сейра.
 - B. Пірсона.
 - C. MERRF.
 - D. MELAS.
 - E. Лебера.
10. **Мітохондріальна енцефалопатія, лактат-ацидоз, інсультоподібні епізоди є проявом такого синдрому:**
- A. Кернса-Сейра.
 - B. Пірсона.
 - C. MERRF.
 - D. MELAS.

Е. Лебера.

11. При синдромі Пірсона відмічається такий вид анемії:

- А. Залізодефіцитна.
- В. Фолієводефіцитна.
- С. Гіпопластична.
- Д. Білководефіцитна.
- Е. Вітамін В12-дефіцитна.

12. Фенотипова трансформація синдрому Пірсона можлива у синдром:

- А. Кернса-Сейра.
- В. NARP.
- С. MERRF.
- Д. MELAS.
- Е. Лебера.

13. Які засоби застосовують для лікування мітохондріальних хвороб.

- А. Білкові гідролізати.
- В. Гідралізати ліпідів.
- С. Переносники електронів по дихальному ланцюгу та ко-фактори енергообміну.
- Д. Гіперосмолярні сольові розчини.
- Е. Гемотрансфузії.

Ситуаційні задачі.

Задача 1. Дитині 5 років. Скаржиться на зниження зору, зміну тембру голосу, часті поперхування, втомлюваність під час тривалої розмови. З анамнезу відомо, що дані симптоми поступово почали виникати з 4 річного віку.

Завдання: який синдром можна запідозрити у пацієнта?

Задача 2 На прийом звернулася мати з дівчинкою М., 12 років, зі скаргами на різке зниження у дитини гостроти зору лівого ока. На прийом направив офтальмолог, у якого дитина протягом 2 місяців лікувалася. При ознайомленні з направленням окуліста встановлено, що у дитини в лівому оці відмічені мікроангіопатія сітківки, набряк диска зорового нерва. З анамнезу відомо, що подібна клініка була у матері, але гострота зору через 2 роки значно покращала, а у старшої дочки зниження гостроти зору призупинити не вдалося. При об'єктивному обстеженні дитини патологія внутрішніх органів не виявлена. Яке захворювання необхідно запідозрити? Які ваші дії?

Задача 3. На прийом звернулася мати з дитиною 7 років за направленням невролога. Скарги на судоми, які резистентні до терапії, м'язову слабкість, мігреньоподібний головний біль, блювання та анорексію. Хворіє дитина протягом 2 років. Відмічено, що дитина відстає у рості, спостерігається в ендокринолога з приводу цукрового діабету та гіпопаратиреозу. При лабораторному обстеженні відмічено: в крові – лактат-ацидоз, в аналізі сечі – органічна ацидурия. Яке захворювання можете запідозрити? Які ваші подальші дії?

VII .ПЕРЕЛІК НАВЧАЛЬНО-МЕТОДИЧНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

А) НАВЧАЛЬНА (основна і додаткова):

ОСНОВНА:

1. Медична генетика: Підручник/Под ред. чл.-кор. АМН України, проф. О.Я.Гречаніної, проф. Р.В.Богатирьової, проф. О.П.Волосовця. – Київ: ВСИ"Медицина", 2010. - 550 с.

2. Т.В.Сорокман, В.П.Пішак, І.В.Ластівка, О.П.Волосовець, Р.Є.Булик. Клінічна генетика. - Чернівці, 2006. – 450 с.

ДОДАТКОВА

1. Бочков Н.П. Клиническая генетика: Учебник. – 2-е изд., перераб. и доп.- М.:ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 448 с.
2. С. И. Козлова. Н. С. Демикова. Е. Семанова, О.Е .Блинникова. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. - М.:Практика, 1996. – 410 с.
3. Наследственные болезни нервной системы / Под ред. Акад. РАМН Ю.Е. Вельтищева, проф. П.А. Темина - М.:Медицина, 1998. – 496 с.
4. А.Д. Царегородцева, В.А. Таболин Руководство по фармакотерапии и детской хирургии. Клиническая генетика. - М.:Медпрактика-М, 2002. – 232 с.
5. Богатирьова Р.В. Медична генетика.:Навч.посіб.для студ.вищ. мед.навч.закл.- К.:Арт-Освіта, 2005.-С.110-127.

Б) НАУКОВА

1. В.С. Сухоруков Очерки митохондриальной патологии - М.:Медпрактика-М, 2011. – 287 с.
2. Мітохондріальні хвороби. Гречаніна О.Я., Гречаніна Ю.Б., Молодан Л.В., Здибська О.П., Гусар В.А.- Харків, ХДМУ- 2005. - 1,5 друкованих аркушів.
3. Wallace C.D., Brown M.D., Lott M.T. Mitochondrial DNA variation in human evolution and disease // Gene 238. 1999. P.211-230

МЕТОДИЧНА РОЗРОБКА

для ведення практичного заняття із студентами

МЕДИЧНА ГЕНЕТИКА

<i>Учебная дисциплина</i>	Медична генетика
<i>Модуль №1</i>	Медична генетика
<i>Змістовий модуль №4</i>	Мітохондріальні хвороби. Хвороби із спадковою схильністю. Полігенні хвороби.
<i>Тема заняття</i>	Загальна характеристика мультифакторних захворювань. Визначення генетичної схильності. Заходи профілактики.
<i>Курс</i>	5
<i>Факультет</i>	Медичний

I. Актуальність теми

Мультифакторіальні захворювання (МФЗ) є найбільш численною і різноманітною групою хвороб, що становить більше 90 % від усієї соматичної патології людини й обумовлює високі темпи росту захворюваності, смертності та інвалідизації працездатного населення. Експерти Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) довели, що проведення лікувально-профілактичних заходів за традиційними алгоритмами не є достатнім для зміни цієї складної ситуації, яка призводить до колосальних економічних витрат. Проблема недостатньої ефективності лікувально-профілактичних заходів пов'язана з відсутністю їх етіологічної спрямованості, оскільки багато в чому ще не з'ясовані ключові механізми формування МФЗ.