

УДК 576.311.347:577.213/.215:575.21:616-021.3-036.3
DOI 10.24144 / 1998-6475.2025.67.23-36

КЛІНІЧНІ ФЕНОТИПИ ВИСОКОГО РИЗИКУ НАЯВНОСТІ ПЕРВИННИХ МІТОХОНДРІАЛЬНИХ ЦИТОПАТІЙ (частина 2)

Абатуров О. Є., Нікуліна А. О.

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро

Резюме. Вступ. Первинні мітохондріальні цитопатії (ПМЦ), що супроводжуються дефектами мтДНК, особливо її великомасштабними делеціями та однонуклеотидними варіантами генів, які кодують тРНК, досить часто характеризуються порушеннями функції ендокринної системи, ураженням шкіри та її придатків, органів зору, слуху, гематологічними порушеннями та розвитком лактатацидозу.

Мета дослідження – опис клінічних фенотипів первинних мітохондріальних цитопатій, що супроводжуються порушеннями функції ендокринної системи, ураженням шкіри та її придатків, органів зору, слуху, гематологічними порушеннями та розвитком лактатацидозу.

Матеріали та методи. Проведено аналіз 121 наукової роботи, представленої у базах даних Pubmed, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, які були відібрані з 6797 літературних джерел.

Результати досліджень. Спектр клінічних проявів уражень ендокринної системи представлений цукровим діабетом, соматотропною недостатністю, гіпотиреозом, гіпопаратиреозом, наднирковою недостатністю, гіпогонадізмом. Понад 10% хворих із первинною мітохондріальною дисфункцією демонструють дерматологічні ознаки, включаючи висипання, аномалії росту і структури волосся та пігментації. Найчастіше у хворих із ПМЦ спостерігаються фотодерматози, пойкилодермія, іхтіоз, еритематозний та екзематозний висип, дисхроматози, ангідроз, аплазія, новоутворення шкіри та аномалії волосся. Основними формами ураження органів зору при ПМЦ є катаракта, пігментний ретиніт і підгостра або хронічна атрофія зорового нерва, які можуть проявлятися як ізольовані ознаки, так і у вигляді мультисистемного патологічного процесу. Патологічні зміни стану периферичної крові, такі як анемія, панцитопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, рецидивна стероїдсенситивна еозинофілія також можуть супроводжувати ПМЦ. Надмірне підвищення рівня лактату в організмі хворих із ПМЦ призводить до глобальної тканинної гіпоксії, порушення генерації АТФ та посилення активності апоптозу клітин, що супроводжується важкими мультисистемними клінічними проявами, а при тяжкому лактатацидозі – розвитком метаболічного шоку.

Висновки. Хронічні метаболічні захворювання, які характеризуються прогресивним перебігом і мультисистемністю патологічного процесу, потребують диференціальної діагностики з ПМЦ.

Ключові слова: первинні мітохондріальні цитопатії, ураження органів та систем, лактатацидоз.

Clinical phenotypes of high risk of the presence of primary mitochondrial cytopathies (Part 2)

Abatur O.E., Nikulina A.O.

Abstract. Introduction. Primary mitochondrial cytopathies (PMC), accompanied by mtDNA defects, especially its large-scale deletions and single-nucleotide variants of genes encoding tRNA, are quite often characterized by endocrine system dysfunction, damage to the skin and its appendages, organs of vision, hearing, hematological disorders, and the development of lactic acidosis. **Purpose** of this review is to describe the clinical phenotypes of primary mitochondrial cytopathies associated with a high probability of significant genetic defects in mitochondrial DNA.

Methods. An analysis of 121 scientific works located in the databases Pubmed, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, which were selected from 6797 literary sources, was carried out.

Results. The spectrum of clinical manifestations of endocrine system lesions is represented by diabetes mellitus, somatotrophic insufficiency, hypothyroidism, hypoparathyroidism, adrenal insufficiency, hypogonadism. More than 10% of patients with primary mitochondrial dysfunction demonstrate dermatological signs, including rashes, abnormalities of hair growth and structure and pigmentation. Most often, patients with PMC have photodermatoses, poikiloderma, ichthyosis, erythematous and eczematous rash, dyschromatosis, anhidrosis, aplasia, skin neoplasms and hair abnormalities. The main forms of visual damage in PMC are cataracts, retinitis pigmentosa and subacute or chronic optic nerve atrophy, which can manifest as isolated signs or as a multisystem pathological process. Pathological changes in the peripheral blood, such as anemia, pancytopenia, neutropenia, thrombocytopenia, and recurrent steroid-sensitive eosinophilia, may also accompany PMC. Excessive increase in lactate levels in the body of patients



with PMC leads to global tissue hypoxia, impaired ATP generation, and increased cell apoptosis, which is accompanied by severe multisystem clinical manifestations, and in severe lactic acidosis, the development of metabolic shock.

Conclusions. Chronic metabolic diseases, which are characterized by a progressive course and multisystem pathological process, require differential diagnosis with PMC.

Key words: primary mitochondrial cytopathies; impairment of organs and systems, lactic acidosis.

Вступ

Первинні мітохондріальні цитопатії (ПМЦ), що супроводжуються дефектами мтДНК, особливо її великомасштабними делеціями та однонуклеотидними варіантами генів (single nucleotide variants – SNV), які кодують тРНК, досить часто характеризуються порушеннями функції ендокринної системи, ураженням шкіри та її придатків, органів зору, слуху, гематологічними порушеннями та розвитком лактатацидозу.

Мета дослідження

Метою цього огляду є опис клінічних фенотипів первинних мітохондріальних цитопатій, що супроводжуються порушеннями функції ендокринної системи, ураженням шкіри та її придатків, органів зору, слуху, гематологічними порушеннями та розвитком лактатацидозу.

Матеріали та методи

Проведено аналіз 121 наукової роботи, представленої у базах даних Pubmed, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, які були відібрані з 6797 літературних джерел за ключовими словами: первинні мітохондріальні цитопатії,

мітохондріальні захворювання, мітохондріальні ендокринопатії, мітохондріальні ураження шкіри та її придатків, мітохондріальні ураження органів зору та слуху, мітохондріальні гематологічні порушення, мітохондріальний лактатацидоз, клінічний діагноз мітохондріальних захворювань.

Результати досліджень

Мітохондріальні ендокринопатії

Мітохондріальна дисфункція, з огляду на те, що стероїдні гормони синтезуються в мітохондріях, як правило, супроводжується розвитком ендокринопатій. Вважають, що дефекти мтДНК, особливо великомасштабні делеції мтДНК та SNV, що кодують тРНК, супроводжуються порушеннями функції ендокринної системи. Первинні мітохондріальні цитопатії часто характеризуються ураженням органів ендокринної системи, проявляючись цукровим діабетом (ЦД), соматотропною недостатністю, гіпотиреозом, гіпопаратиреозом, наднирковою недостатністю, гіпогонадотропним або гіпергонадотропним гіпогонадизмом, що може супроводжуватися дисгенезією яєчників та нейросенсорною приглухуватістю у хворих на синдром Перро 1–6 типів (табл. 1) [1–5].

Таблиця 1

Гени, асоційовані з ураженням ендокринної системи [4–10]

Причинні гени	Первинні мітохондріальні цитопатії
Цукровий діабет	
Великомасштабні перебудови мтДНК	Синдром Пірсона
	KSS
Гетероплазматичні точкові мутації мтДНК	Синдром PEO
	Синдром MELAS
MT-ATP6	Атаксія, нейропатія, ЦД
MT-TL1	Синдром MELAS
MT-TK	Синдром MERRF та ЦД
MT-TS2	Спадкова глухота, епілепсія, розумова відсталість та ЦД за материнською лінією
OPA1	Атрофія зорового нерва
RRM2B	Міопатія
SARS2	Синдром HUPRA



Продовження табл. 1

SLC19A2	Синдром порушення метаболізму тіаміну 1 типу
Недостатність соматотропіну	
MT-TK	Синдром MERRF
MT-TL1	KSS
COX10	Синдром Лея або кардіоміопатія
ECHS1	Синдром Лея
IARS2	Синдром CAGSSS
LRPPRC	Франко-канадський синдром Лея
MTFMT, MTRFR, NDU-FA4	Затримка фізичного розвитку
SURF1	Синдром Лея
Гіпотиреоз	
Великомасштабні перебудови мтДНК	Синдром Пірсона
MT-TL1	Несиндромальний гіпотиреоз
PTRH2	Мультисистемне захворювання з раннім початком, що супроводжується розумовою відсталістю, мікроцефалією, атаксією, яка прогресує та м'язовою слабкістю
Гіпопаратиреоз	
Великомасштабні перебудови мтДНК	Синдром Пірсона, KSS
Наднирникова недостатність	
Великомасштабні перебудови мтДНК	Синдром Пірсона
	KSS
Гетероплазматичні точкові мутації мтДНК	Синдром MELAS
MT-ND4	Синдром MELAS
CYP11A1	Первинна наднирникова недостатність та гіпогонадізм
GFER	Лактацидоз, затримка росту, двостороння катаракта, гіперпігментація шкіри, гепатомегалія
HSD3B2	Дефіцит 3 β -гідроксистероїддегідрогенази
MRPS7	Вроджена нейросенсорна глухота, прогресуюча печінкова та ниркова недостатність, лактацидоз
NDUFAB5, NNT, QRSL1	Первинна наднирникова недостатність
QRSL1	Гіпертрофічна кардіоміопатія, втрата слуху
TXNRD2	Сімейна недостатність надниркових залоз
Гіпогонадізм	
Гіпергонадоотропний гіпогонадізм	
AARS2	Атаксія та гіпогонадізм
CYP11A1	Первинна наднирникова недостатність та гіпогонадізм
LRPPRC	Франко-канадський синдром Лея



Продовження табл. 1

<i>POLG, TWNK</i>	Атаксія та гіпогонадізм
<i>HSD17B4</i>	Синдром Перро 1 типу
<i>HARS2</i>	Синдром Перро 2 типу
<i>CLPP</i>	Синдром Перро 3 типу
<i>LARS2</i>	Синдром Перро 4 типу
<i>TWINK</i>	Синдром Перро 5 типу
<i>ERAL1</i>	Синдром Перро 6 типу
Гіпогонадотропний гіпогонадізм	
<i>MT-TK, MT-TL1</i>	Несиндромальний гіпогонадотропний гіпогонадізм

Примітка: *KSS (Kearns Sayre syndrome)* – синдром Кернса-Сейра; *PEO (progressive external ophthalmoplegia)* – синдром прогресуючої зовнішньої офтальмоплегії; *MELAS (mitochondrial encephalomyopathy, lacticacidosis, and stroke-like episodes)* – синдром мітохондріальної енцефаломіопатії з лактатацидозом й інсультподібними епізодами; *HUPRA (hyperuricemia, pulmonary hypertension, renal failure, and alkalosis)* синдром гіперурикемії, легеневої гіпертензії, ниркової недостатності і алкалоза; *MERRF (myoclonic epilepsy with ragged red fibers)* – синдром міоклонічної епілєсії з рваними червоними волокнами; *CAGSSS (cataracts, growth hormone deficiency, sensory neuropathy, sensorineural hearing loss, and skeletal dysplasia)* – синдром недостатності соматотропіну з катарактою, сенсорною нейропатією, сенсоневральною втратою слуху та скелетною дисплазією.

Мітохондріальний ЦД – це рідкісний тип діабету, спричинений генетичними мутаціями, що призводять до розвитку мітохондріальної дисфункції. Близько 1% молоді, що хворіє на ЦД, мають порушення мтДНК [11,12]. Найпоширенішим гетероплазматичним варіантом мтДНК, пов'язаним із мітохондріальним ЦД, є SNV m.3243A>G тРНК^{Leu(UUR)}. Продemonстровано, що ЦД високоасоційований з мутацією m.3243A>G тРНК^{Leu(UUR)} у хворих на успадковані від матері синдроми ЦД і глухоти (maternally inherited diabetes and deafness – MIDD) та мітохондріальної енцефаломіопатії з лактатацидозом й інсультподібними епізодами (mitochondrial encephalomyopathy, lacticacidosis, and stroke-like episodes – MELAS). За оцінками експертів, мутація m.3243A>G викликає 0,5–2,9% випадків цукрового діабету в популяції [4,13,14]. Інші варіанти мтДНК, пов'язані з ЦД, включають точкові варіанти в генах тРНК *MT-TL1*, *MT-TK*, *MT-TS2* і *MT-TE*, а також варіанти в *MT-ND6*. Цукровий діабет також часто спостерігається при синдромі Кернса-Сейра (Kearns Sayre syndrome – KSS) або при синдромі Пірсона, де екзокринна дисфункція підшлункової залози є більш помітною ознакою. Мультисистемні прояви ПМЦ передують маніфестації ЦД [12,15].

Гіпотиреоз діагностується у 6,3% хворих на ПМЦ [3]. Показано, що наявність SNV m.8619A>G у дитини з дефіцитом комплексу

V, супроводжується субклінічним гіпотиреозом [11]. Також гіпотиреоз відзначається у хворих із синдромом Пірсона та мутаціями генів *MT-TL1*, *PTRH2*. Так, рецесивні мутації гена *PTRH2*, що кодує мітохондріальну пептидил-тРНК гідролазу 2, пов'язані зі складним мультисистемним розладом, котрий включає мікроцефалію, гіпотиреоз та екзокринну недостатність підшлункової залози, когнітивну недостатність, прогресуючу атаксію, слабкість дистальних м'язів, периферичну демієлінізуючу сенсомоторну невропатію, затримку зросту, сенсоневральну приглухуватість і фіброз печінки [16–18].

Недостатність соматотропіну та дефіцит довжини тіла вважають встановленою ознакою ПМЦ, спричинених мутаціями мтДНК та ядерної ДНК, таких як делеції мтДНК, *MT-TL1*, *MT-TK*, *IARS2*, *MTFMT*, *NDUFA4*, *SURF1*, *COX10*, *LRPPRC*, *OPA1*, *POLG*, *RRM2B*, *TWINK* та *ECHS1*. Носії SNV m.3243A>G особливо схильні до затримки довжини тіла. Продemonстровано, що 73% хворих із мутацією m.3243A>G гена *MT-TL1* мали низький зріст [19, 20]. Відставання у розвитку довжини тіла характерне і для синдромів: *MERRF*; *MELAS*; нейропатії з атаксією та пігментним ретинітом (neuropathy, ataxia, and retinitis pigmentosa – NARP); *KSS* та Пірсона [21].

Гіпопаратиреоз є характерною ознакою синдромів Пірсона та Кернса-Сейра.



Первинна надниркова недостатність трапляється при різних ПМЦ та є однією з важливих ознак синдрому Кернса-Сейра. Продемонстровано, що малі делеції мтДНК, патогенні варіанти генів *POLG* та *GFER* можуть супроводжуватися наднирковою недостатністю. Мутації m.3243A>G, m.12015T>C або m.8344A>G у хворих на синдром MELAS асоційовані з наднирковою недостатністю. Крім того, як надниркова недостатність, так і мітохондріальна дисфункція пов'язані з генами, залученими до збірці комплексу I або імпорту мітохондріального білка (*NDUFAF5*, *MRPS7*, *QRSL1*, *GFER*) [11].

Мітохондріальні ураження шкіри та її придатків

Понад 10% хворих із первинною мітохондріальною дисфункцією демонструють дерматологічні ознаки, включаючи висипання, аномалії росту і структури волосся та пігментації, а для деяких ПМЦ – ураження шкіри та її придатків є ключовими діагностичними ознаками. Найчастіше у хворих із ПМЦ спостерігаються фотодерматози, пойкилодермія, іхтіоз, еритематозний та екзематозний висип, дисхроматози, ангідроз, аплазія, новоутворення шкіри та порушення росту і структури волосся (табл. 2) [22–24].

Таблиця 2

Гени, асоційовані з ураженням шкіри та її придатків [25–29]

Причинні гени	Первинні мітохондріальні цитопатії
Ураження шкіри	
Фотодерматози	
<i>CPOX</i>	Спадкова копропорфірія
<i>FECH</i>	Еритропоетична протопорфірія
<i>PPOX</i>	Варієгатна порфірія
<i>RECQL4</i>	Синдром Ротмунда-Томсона (Rothmund-Thomson Syndrome – RTS)
<i>SAMHD1</i>	Висипання на шкірі, синюшне або пурпурне забарвлення кистей і стоп, фотосенсибілізація, пурпура, петехії, жовтяниця
<i>UROD</i>	Пізня шкірна порфірія
Пойкілодермія	
<i>RECQL4</i>	Синдром Ротмунда-Томсона
Іхтіоз	
<i>CGI58</i>	Вроджена іхтіозіформна еритродермія
Еластолізис (<i>cutis laxa</i>)	
<i>ALDH18A1</i> , <i>PYCR1</i>	Синдром в'ялої шкіри
Ангідроз	
Великомасштабні перебудови мтДНК	KSS
Екзематозний висип	
<i>BTBD</i>	Дефіцит біотинідази
<i>SAMHD1</i>	Висипання на шкірі, синюшне або пурпурне забарвлення кистей і стоп, фотосенсибілізація, пурпура, петехії, жовтяниця
Еритема шкіри	
<i>PDSS1</i>	Дистальна фалангова еритема
<i>PEBEL2</i>	Рання прогресуюча енцефалопатія з набряком головного мозку та/або лейкоенцефалопатією-2
<i>PLEC</i>	Бульозний епідермоліз
Гіпопигментація	
<i>ATP7A</i>	Синдром Менкеса



Продовження табл. 2

Гіперпигментація	
<i>COX7B</i>	Синдром MIDAS
<i>FANCA</i>	Анемія Фанконі, група А
<i>HRAS</i>	Темна пігментація шкіри, грубі риси обличчя, папіломи, аномальне потовщення та потемніння шкіри, глибокі долонні складки
<i>HCCS</i>	Синдром LSDMCA
Ластовиння	
<i>ERCC6</i>	Ластовинна шкіра, рубці, пігментація, атрофія, ангідроз, зменшення підшкірної жирової тканини
Акроціаноз	
<i>ETHE1</i>	Етилмалонова енцефалопатія
Аплазія шкіри	
<i>COX7B</i>	Синдром MIDAS
<i>HCCS</i>	Синдром LSDMCA
<i>RMRP</i>	Гіпоплазія шкіри
Новоутворення шкіри	
<i>PTCH1, PTCH2</i>	Базальноклітинна карцинома
<i>AKT3, BRAF, CDK4, CTNNB1, CXCR4, EPHA3, ERBB4, FAS, GNA11, GNAQ, KIT, MEK, MET, MITF, MMP, NEK10, NRAS, PDGFRA, PIK3CA, PTK2B</i>	Меланома
Ураження волосся	
Гіпертрихоз	
<i>FECH</i>	Еритропоетична протопорфірія
<i>SURF1</i>	Синдром Лея
<i>UROD</i>	Пізня шкірна порфірія
Алопеція	
<i>BTBD</i>	Дефіцит біотинідази
<i>HLCS</i>	Дефіцит синтетази голокарбоксилази
<i>PLEC1</i>	Алопеція, долонно-підшовний гіперкератоз, м'язова слабкість, що наростає
<i>UQCRRF1</i>	Тотальна алопеція
Скручене стрижневе волосся (pili torti)	
<i>BCS1L</i>	Синдром Бйорнстаду
<i>ATP7A</i>	Синдром Менкеса

Примітка: LSDMCA (linear skin defects with multiple congenital anomalies) – лінійні дефекти шкіри з множинними вродженими аномаліями; MIDAS (microphthalmia, dermal aplasia, sclerocornea) – мікрофтальмія, дермальна аплазія, склерокорнея.

Первинні мітохондріальні цитопатії, у деяких випадках, можуть супроводжуватися множинним системним ліпоматозом (multiple systemic lipomatosis - MSL), який характеризується розвитком неінкапсулю-

ваних ліпом, зазвичай поширених у черепно-м, шийному та грудному відділах. Мутація m.8344A>G мітохондріального гена *MT-TK* діагностується приблизно у 16% хворих на MSL [30–32].



Мітохондріальні ураження органів зору

Основними формами ураження органів зору при ПМЦ є катаракта, дистрофія сітківки (пігментний ретиніт) та підгостра або хроніч-

на атрофія зорового нерва, які можуть виявлятися як ізольовані ознаки, так і у поєднанні з різними симптомами мультисистемного патологічного процесу (табл. 3) [33].

Таблиця 3

Гени, асоційовані з ураженням органів зору [34–36]

Причинні гени	Первинні мітохондріальні цитопатії
Катаракта	
Поодинокі великомасштабні делеції мтДНК	Синдром PEO
Гетероплазматична точкова мутація мтДНК	Синдром MERRF
AGK	Синдром Сенгерса
ATAD3A	Аксональна сенсорно-моторна нейропатія та неонатальна катаракта
CLPB	Синдром MEGCANN
GFER	Лактацидоз, затримка росту, двостороння катаракта, гіперпігментація, гепатомегалія
LONP 1	Синдром CODAS
MIPEP	Синдром COXPD31
PMPCA	Синдром SCAR2 (autosomal recessive spinocerebellar ataxia-2), ауто-сомно-рецесивна спиноцеребеллярна атаксія-2.
TRNT1	TRNT1-пов'язаний імунodefіцитний стан, катаракта, пігментний ретиніт, приглухуватість
Пігментний ретиніт	
Гетероплазматична точкова мутація мтДНК	Синдром NARP
	KSS
COQ2	Пігментний ретиніт та атрофія зорового нерва
MT-TF	Синдром MELAS
SLC19A2	Синдром THMD1
TRNT1	TRNT1-пов'язаний імунodefіцитний стан з сидеробластною анемією, катаракта, пігментний ретиніт, приглухуватість
Атрофія зорового нерва	
Поодинокі великомасштабні делеції мтДНК	Синдром PEO
Різні	Синдром Лея
Гетероплазматична точкова мутація мтДНК	Синдром NARP
MT-ND	Синдром LHON
DNM1L	Ізольована атрофія зорового нерва
FDXR	Слухова нейропатія та атрофія зорового нерва
HSD17B10	Затримка фізичного та психомоторного розвитку, енцефалопатія, рефрактерна епілепсія, атрофія зорового нерва, лактацидоз
MFN2	Хвороба Шарко-Марі-Тута, тип 2A



Продовження табл. 3

NDUFB11	Вроджена атрофія зорового нерва та міопатія
OPA1	Аутосомно-домінантна та аутосомно-рецесивна форми атрофії зорового нерва
PMPCB	Синдром MMDS6
POLG	Синдром AHS
SDHA	Атрофія зорового нерва та кардіоміопатія
SDHB	Судоми, атрофія зорового нерва
SPG7	Аутосомно-рецесивна спастична параплегія 7
TP53	Атрофія зорового нерва у поєднанні з периферичною нейропатією

Примітка: CAGSSS (cataracts, growth hormone deficiency, sensory neuropathy, sensorineural hearing loss, skeletal dysplasia) – катаракта, дефіцит гормону росту, сенсорна нейропатія, нейросенсорна приглухуватість, скелетна дисплазія; CODAS (cerebral, ocular, dental, auricular and skeletal anomalies syndrome) – синдром церебральних, очних, зубних, аурикулярних та скелетних аномалій; MMDS6 (multiple mitochondrial dysfunctions syndrome 6) – синдром множинних мітохондріальних дисфункцій 6; SCAR2 (autosomal recessive spinocerebellar ataxia-2) – аутосомно-рецесивна спиноцеребелярна атаксія-2; THMD1 (thiamine metabolism dysfunction syndrome 1) – синдром порушення метаболізму тіаміну 1 типу; MEGCANN (3-methylglutaconic aciduria with cataracts, neurologic involvement and neutropenia) – синдром 3-метилглутаконової ацидурії з катарактою, неврологічними ураженнями та нейтропенією; AHS (Alpers-Huttenlocher syndrome) – синдром Альперса-Гуттенлохера.

Найпоширенішим спадковим захворюванням зорового нерва є спадкова оптична нейропатія Лебера (Leber hereditary optic neuropathy – LHON), що характеризується підгострою двосторонньою втратою центрального зору. Поширеність синдрому LHON коливається від співвідношення 1:27 000 осіб серед населення Північно-Східній Англії до 1:45 000 осіб серед європейського населення. Синдром LHON переважно (у 90% випадків) пов'язаний із SNV мтДНК, такими як m.11778G>A гена *MTND4*, m.3460G>A гена *MT-ND1* і m.14484T>C гена *MT-ND6* [37,38].

Частою причиною атрофії зорового нерва є її аутосомно-домінантна форма (autosomal dominant optic atrophy – ADOA), яка асоційована з мутаціями гена *OPA1*. Сліпота виникає у 85% хворих на ADOA, проявляється в середньому у віці 8 років [39,40].

Характерною ознакою ПМЦ, викликаних великомасштабними делеціями мтДНК та патогенними варіантами генів мтДНК, таких як *MT-TL1*, *MT-ATP6*, *MT-TK*, *MT-RNR1* або *RRM2B* є пігментний ретиніт, в основі якого лежить дегенерація сітківки, що супроводжується прогресуючим пошкодженням фоторецепторів і загибеллю клітин, котра призводить до атрофії фоторецепторів і при-

леглих шарів сітківки. Пігментний ретиніт разом із РЕО є основною клінічною ознакою синдрому KSS [41,42].

Мітохондріальні ураження органів слуху

Мітохондріальні захворювання часто супроводжуються ураженням органів слуху, яке характеризується приглухуватістю, переважно спричиненою дегенеративними змінами у равлику вуха. Вважають, що в 40% хворих на ПМЦ спостерігається той чи інший ступінь втрати слуху, аж до глухоти. Характерними відмінностями мітохондріальної нейросенсорної приглухуватості від приглухуватості, викликані іншими причинами, є двосторонність, симетричність та прогресуючий перебіг. У структурі розповсюдженості ПМЦ, які супроводжуються нейросенсорною приглухуватістю, перше місце займають синдроми несиндромальної втрати слуху, які зумовлені мутаціями генів *MT-RNR1*, *MT-TS1*, *GJB2*, *SLC26A4*. Втрата слуху, яка виникає через деякий час після прийому антибіотиків аміноглікозидного ряду, таких як гентаміцин, тобраміцин, амікацин, канаміцин або стрептоміцин, пов'язана з мутаціями m.1494C>T, m.1555A>G гена *MT-RNR1* (табл. 4) [43–45].



Таблиця 4

Гени, асоційовані з нейросенсорною приглухуватістю [46–48]

Причинні гени	Первинні мітохондріальні цитопатії
<i>MT-ATP6</i>	Епілепсія, специфічні дані КТ
<i>MT-CO1, MT-ND1, MT-RNR1, MT-TH, MT-TI, MT-TS2, GJB2, RMND1, SLC26A4</i>	Несиндромальна втрата слуху
<i>MT-ND3</i>	Судоми, головний біль, інсультподібні епізоди, двосторонні ураження базальних гангліїв
<i>MT-ND6</i>	Синдроми LHON, Лея
<i>MT-TC</i>	Низькорослість, пігментний ретиніт, ниркова недостатність, периферична нейропатія, кардіоміопатія, циклічне блювання
<i>MT-TK</i>	Синдром MERRF
<i>MT-TL1</i>	Кардіоміопатія, інсультподібні епізоди, ЦД, м'язова гіпотонія
<i>MT-TL1</i>	Синдром PEO, пігментарна ретинопатія, атаксія, м'язова слабкість, судоми, інсультподібні епізоди
<i>MT-TL1</i>	Синдром MELAS
<i>MT-TS1</i>	Несиндромальна втрата слуху та долонно-підшовна кератодермія
<i>BCS1L</i>	Приглухуватість і гіпотрихоз
<i>CLPP</i>	Синдром Перро (дисгенезія яєчників та нейросенсорна приглухуватість) 3 типу
<i>ERAL1</i>	Синдром Перро 6 типу
<i>FDXR</i>	Приглухуватість і атрофія зорового нерва.
<i>HARS2</i>	Синдром Перро 2 типу
<i>HSD17B4</i>	Синдром Перро 1 типу
<i>LARS2</i>	Синдром Перро 4 типу
<i>MRPS7</i>	Вроджена нейросенсорна глухота, прогресуюча печінкова та ниркова недостатність, лактацидоз
<i>OPA1</i>	Приглухуватість і атрофія зорового нерва.
<i>PC</i>	Приглухуватість і лактацидоз
<i>QRSL1</i>	Гіпертрофічна кардіоміопатія, втрата слуху
<i>RRM2B</i>	Мікроцефалія, енцефалопатія, міопатія, дихальна недостатність, приглухуватість, катаракта
<i>SERAC1</i>	Синдром MEGDEL
<i>SUCLA2</i>	Енцефаломіопатична форма з метилмалоновою ацидурією, приглухуватість
<i>TRNT1</i>	TRNT1-пов'язаний імунodefіцит, катаракта, пігментний ретиніт, приглухуватість
<i>TWINK</i>	Синдром Перро 5 типу

Примітка: MEGDEL (3-methylglutaconic aciduria with hearing loss-encephalopathy-Leigh-like syndrome) рідкісний генетичний нейрометаболічний розлад, що характеризується неонатальною гіпоглікемією, ознаками сепсису, не пов'язаними з інфекцією, розвитком проблем з годуванням, затримкою розвитку, минущою дисфункцією печінки та гіпотонією тулуба, за якою слідує дистонія та спастичність чи регрес.



Мітохондріальні гематологічні порушення

Патологічні зміни стану периферичної крові, такі як анемія, панцитопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, рецидивна стероїдсенситивна еозинофілія можуть супроводжувати ПМЦ. Мітохондріальні захворювання досить

часто проявляються розвитком анемії (78%), вважають, що анемія є несприятливим прогностичним фактором. Анемія при ПМЦ може бути представлена апластичною, мікроцитарною, мегалобластною, сидеробластною формами (табл. 5) [49–51].

Таблиця 5

Гени, асоційовані з розвитком анемії [52–55]

Причинні гени	Первинні мітохондріальні цитопатії
Дефіцитарна анемія	
<i>TOMM70</i>	Мікроцитарна гіпохромна анемія
<i>SLC19A2</i>	Мегалобластна анемія, синдром порушення метаболізму тіаміну 1 типу
Апластична анемія	
<i>ATG12, BECN1, COX4I1, MOAP1</i>	Анемія Фанконі
Сидеробластна анемія	
Великомасштабні перестройки мтДНК	Макроцитарна, сидеробластна анемія, синдроми Пірсона, Кернса-Сейра
Гетероплазматичні точкові мутації мтДНК	Сидеробластна анемія, синдром MELAS
<i>ABCB7</i>	Сидеробластна анемія та спиноцеребеллярна атаксія
<i>ALAS2</i>	Природжена сидеробластна анемія 1 (Х-зчеплена сидеробластна анемія з мозочковою атаксією) або Х-зчеплена сидеробластна анемія (X-Linked sideroblastic anemia)
<i>GLRX5</i>	Вроджена сидеробластна анемія 3
<i>HSCB</i>	Природжена сидеробластна анемія 5
<i>HSPA9</i>	Вроджена сидеробластна анемія 4
<i>SLC25A38</i>	Вроджена сидеробластна анемія 2
<i>YARS2</i>	Сидеробластна анемія, синдром MLASA

Тромбоцитопенія спостерігається у 13% хворих із ПМЦ і характерна для синдрому THMD1 та CYCS-пов'язаної тромбоцитопенії. Нейтропенія відзначається приблизно у 8% випадків мітохондріальних хвороб та є типовою ознакою мітохондріальних 3-метилглютаконових ацидурий – 2 типу (MGCA1, міопатії Барта), 7 типу (MGCA7, MEGCANN) та 8 типу (MGCA8) [56–59].

Мітохондріальний лактацидоз

Мітохондріальні захворювання часто супроводжуються розвитком лактацидозу типу Б, який обумовлений гіперпро-

дукцією молочної кислоти або зниженням активності її метаболізації і, на відміну від лактацидозу типу А, не пов'язаний із гіперперфузією тканин. Надмірне підвищення рівня молочної кислоти в організмі хворих із ПМЦ призводить до глобальної тканинної гіпоксії, порушення генерації АТФ та посилення активності апоптозу клітин, що супроводжується важкими мультисистемними клінічними проявами, а при тяжкому лактацидозі – розвитком метаболічного шоку (табл. 6) [60,61].

Таблиця 6

Клінічні прояви лактатацидозу у хворих із мітохондріальними цитопатіями

Система організму	Патогенетичні механізми	Клінічні прояви
Центральна нервова система	Підвищення внутрішньоклітинної концентрації іонів Na^+ , Cl^- у нейронах, що призводить до притоку H_2O та набухання клітин	Ознаки набряку мозку
Серцево-судинна система	Збільшення концентрації протонів у міжклітинному просторі пригнічує приплив іонів Ca^{2+} у кардіоміоцити та зумовлює зниження їх контрактильності. Ацидоз знижує чутливість стінок артеріальних судин до дії катехоламінів, що призводить до розширення артеріальних судин. Збільшення концентрації H^+ інгібує проведення збудження по провідній системі серця	Розвиток серцевої недостатності, аритмій, зниження артеріального тиску
Дихальна система	Збільшення концентрації H^+ стимулює периферичні та центральні хеморецептори	Тахіпне, порушення ритму дихання
Ендокринна система	Порушення чутливості клітин до інсуліну, асоційоване з рН-залежним зв'язуванням інсуліну з його рецептором	Інсулінорезистентність
Імунна система	Пригнічення активності імуніцитів	Підвищена сприйнятливості до бактеріальних інфекцій

Підвищений рівень молочної кислоти у сироватці крові, вищий за 4 ммоль/л, асоціюється з високим ризиком передчасної смерті, незалежно від наявності органної недостатності у хворих. Смертність хворих, у яких спостерігається тяжка гіперлактатемія (>10 ммоль/л), протягом перших 24 годин становить 96,8% [57]. Хворі з мутаціями мтДНК мають більшу ймовірність розвитку лактатацидозу. Важкий лактатацидоз є поширеним явищем у дітей, однак він рідко трапляється у дорослих хворих на ПМЦ [21].

Висновки

Таким чином, хронічні метаболічні захворювання, які характеризуються прогресивним перебігом і мультисистемністю патологічного процесу, потребують дифе-

ренційної діагностики з ПМЦ. Наявність у хворих ознак ураження нервової системи, таких як лейкоенцефалопатія, інсультподібні епізоди, рефрактерна епілепсія, мозочкова атаксія, прогресуючі когнітивні порушення, нейропатія; м'язової системи у вигляді міопатії; а також кардіоміопатії; уражень травного тракту (порушень моторики, гепатопатій); тубулопатії або стероїдрезистентного нефротичного синдрому; ендокринопатії; уражень шкіри та її придатків; ураження органів зору та слуху; гематологічних порушень і лактатацидоза потребує проведення діагностичних заходів, які дозволять підтвердити чи спростувати первинне мітохондріальне захворювання.

Конфлікт інтересів: автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

1. Abaturov OE, Nikulina AO. Epigenetic influence of non-coding circular RNAs on the development of metabolically associated fatty liver disease. Problems of clinical pediatrics. 2024; 3(65):6-24. doi: 10.24144/1998-6475.2024.65.6-24. [Article in Ukrainian].
2. Abaturov OE, Nikulina AO. European Conference on Rare Diseases and Orphan Drugs 2022: Mission Possible. Ukrainian Medical News. 2023; 1-2 (94-95):5-9. doi.org/10.32782/umv-2023.1.1. [Article in Ukrainian].
3. Al-Gadi IS, Haas RH, Falk MJ, et al. Endocrine Disorders in Primary Mitochondrial Disease. J Endocr Soc. 2018 Feb 19;2(4):361-373. doi: 10.1210/js.2017-00434. PMID: 29594260; PMCID: PMC5865537.
4. Chow J, Rahman J, Achermann JC, et al. Mitochondrial disease and endocrine dysfunction. Nat Rev Endocrinol. 2017 Feb;13(2):92-104. doi: 10.1038/nrendo.2016.151. Epub 2016 Oct 7. PMID: 27716753.



5. Corkery-Hayward M, Metherell LA. Adrenal Dysfunction in Mitochondrial Diseases. *Int J Mol Sci*. 2023 Jan 6;24(2):1126. doi: 10.3390/ijms24021126. PMID: 36674647; PMCID: PMC9862368.
6. Newman WG, Friedman TB, Conway GS, et al. Perrault Syndrome. 2014 Sep 25 [updated 2018 Sep 6]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. PMID: 25254289.
7. Rocha V, Rocha D, Santos H, et al. Growth hormone deficiency in a patient with mitochondrial disease. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015 Sep;28(9-10):1003-4. doi: 10.1515/jpem-2014-0315. PMID: 25781523.
8. Finsterer J, Frank M. Growth-hormone deficiency in mitochondrial disorders. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2017 Apr 1;30(4):479-481. doi: 10.1515/jpem-2016-0418. PMID: 28085676.
9. Quintos JB, Hodax JK, Gonzales-Ellis BA, et al. Response to Growth hormone deficiency in mitochondrial disorders. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2017 Apr 1;30(4):483-484. doi: 10.1515/jpem-2017-0020. PMID: 28315851.
10. Romo L, Gold NB, Walker MA. Endocrine features of primary mitochondrial diseases. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2024 Feb 1;31(1):34-42. doi: 10.1097/MED.0000000000000848. Epub 2023 Dec 4. PMID: 38047549; PMCID: PMC10734788.
11. Karaa A, Goldstein A. The spectrum of clinical presentation, diagnosis, and management of mitochondrial forms of diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2015 Feb;16(1):1-9. doi: 10.1111/pedi.12223. Epub 2014 Oct 20. PMID: 25330715.
12. Wu B, Tao Y, Wu Q, et al. Mitochondrial diabetes presenting with spontaneous abortion and ketoacidosis onset: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2024 Oct 18;103(42):e40039. doi: 10.1097/MD.00000000000040039. PMID: 39432645; PMCID: PMC11495764.
13. Kim NH, Siddiqui M, Vogel J. MELAS Syndrome and MIDD Unmasked by Metformin Use: A Case Report. *Ann Intern Med*. 2021 Jan;174(1):124-125. doi: 10.7326/L20-0292. Epub 2020 Aug 25. PMID: 32833489.
14. Colclough K, Ellard S, Hattersley A, et al. Syndromic Monogenic Diabetes Genes Should Be Tested in Patients With a Clinical Suspicion of Maturity-Onset Diabetes of the Young. *Diabetes*. 2022 Mar 1;71(3):530-537. doi: 10.2337/db21-0517. PMID: 34789499; PMCID: PMC7612420.
15. Li M, Gong S, Han X, et al. Contribution of mitochondrial gene variants in diabetes and diabetic kidney disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Oct 12;13:953631. doi: 10.3389/fendo.2022.953631. PMID: 36313763; PMCID: PMC9597463.
16. Hu H, Matter ML, Issa-Jahns L, et al. Mutations in PTRH2 cause novel infantile-onset multisystem disease with intellectual disability, microcephaly, progressive ataxia, and muscle weakness. *Ann Clin Transl Neurol*. 2014 Dec;1(12):1024-35. doi: 10.1002/acn3.149. Epub 2014 Dec 3. PMID: 25574476; PMCID: PMC4284127.
17. Sharkia R, Jain S, Mahajnah M, et al. PTRH2 Gene Variants: Recent Review of the Phenotypic Features and Their Bioinformatics Analysis. *Genes (Basel)*. 2023 Apr 30;14(5):1031. doi: 10.3390/genes14051031. PMID: 37239392; PMCID: PMC10217894.
18. Abaturov A, Nikulina A. Role of genetic modification of the PNPLA3 gene in predicting metabolically unhealthy obesity and associated fatty liver disease in children. *Eur J Clin Exp Med*. 2023;21(1):5–13. doi: 10.15584/ejcem.2023.1.1.
19. Boal RL, Ng YS, Pickett SJ, et al. Height as a Clinical Biomarker of Disease Burden in Adult Mitochondrial Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Jun 1;104(6):2057-2066. doi: 10.1210/jc.2018-00957. PMID: 30423112; PMCID: PMC6469958.
20. Ng YS, Lim AZ, Panagiotou G, et al. Endocrine Manifestations and New Developments in Mitochondrial Disease. *Endocr Rev*. 2022 May 12;43(3):583-609. doi: 10.1210/endrev/bnab036. PMID: 35552684; PMCID: PMC9113134.
21. Conti F, Di Martino S, Drago F, et al. Red Flags in Primary Mitochondrial Diseases: What Should We Recognize? *Int J Mol Sci*. 2023 Nov 25;24(23):16746. doi: 10.3390/ijms242316746. PMID: 38069070; PMCID: PMC10706469.
22. Rahman S. Mitochondrial disease in children. *J Intern Med*. 2020 Jun;287(6):609-633. doi: 10.1111/joim.13054. Epub 2020 Apr 7. PMID: 32176382.
23. Sreedhar A, Aguilera-Aguirre L, Singh KK. Mitochondria in skin health, aging, and disease. *Cell Death Dis*. 2020 Jun 9;11(6):444. doi: 10.1038/s41419-020-2649-z. PMID: 32518230; PMCID: PMC7283348.

24. Hussain M, Krishnamurthy S, Patel J, et al. Skin Abnormalities in Disorders with DNA Repair Defects, Premature Aging, and Mitochondrial Dysfunction. *J Invest Dermatol.* 2021 Apr;141(4S):968-975. doi: 10.1016/j.jid.2020.10.019. Epub 2021 Jan 19. PMID: 33353663; PMCID: PMC7987691.
25. Feichtinger RG, Sperl W, Bauer JW, et al. Mitochondrial dysfunction: a neglected component of skin diseases. *Exp Dermatol.* 2014 Sep;23(9):607-14. doi: 10.1111/exd.12484. PMID: 24980550.
26. Gardeitchik T, Mohamed M, Fischer B, et al. Clinical and biochemical features guiding the diagnostics in neurometabolic cutis laxa. *Eur J Hum Genet.* 2014 Jul;22(7):888-95. doi: 10.1038/ejhg.2013.154. Epub 2013 Aug 21. PMID: 23963297; PMCID: PMC4060105.
27. Beyens A, Pottie L, Sips P, et al. Clinical and Molecular Delineation of Cutis Laxa Syndromes: Paradigms for Homeostasis. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1348:273-309. doi: 10.1007/978-3-030-80614-9_13. Erratum in: *Adv Exp Med Biol.* 2021;1348:C1. PMID: 34807425.
28. Ferreira CR, Martinelli D, Blau N. Clinical and biochemical footprints of inherited metabolic diseases. VI. Metabolic dermatoses. *Mol Genet Metab.* 2021 Sep-Oct;134(1-2):87-95. doi: 10.1016/j.ymgme.2021.07.005. Epub 2021 Jul 21. PMID: 34304991; PMCID: PMC8578301.
29. Indrieri A, Franco B. Linear Skin Defects with Multiple Congenital Anomalies (LSDMCA): An Unconventional Mitochondrial Disorder. *Genes (Basel).* 2021 Feb 11;12(2):263. doi: 10.3390/genes12020263. PMID: 33670341; PMCID: PMC7918533.
30. Perera U, Kennedy BA, Hegele RA. Multiple Symmetric Lipomatosis (Madelung Disease) in a Large Canadian Family With the Mitochondrial MTTK c.8344A>G Variant. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2018 Sep 29;6:2324709618802867. doi: 10.1177/2324709618802867. PMID: 30283804; PMCID: PMC6166310.
31. Lemaitre M, Chevalier B, Jannin A, et al. Multiple symmetric and multiple familial lipomatosis. *Presse Med.* 2021 Nov;50(3):104077. doi: 10.1016/j.lpm.2021.104077. Epub 2021 Oct 21. PMID: 34687914.
32. Velez-Bartolomei F, Lee C, Enns G. MERRF. 2003 Jun 3 [updated 2021 Jan 7]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024. PMID: 20301693.
33. Zeviani M, Carelli V. Mitochondrial Retinopathies. *Int J Mol Sci.* 2021 Dec 25;23(1):210. doi: 10.3390/ijms23010210. PMID: 35008635; PMCID: PMC8745158.
34. Tranchant C, Anheim M. Movement disorders in mitochondrial diseases. *Rev Neurol (Paris).* 2016 Aug-Sep;172(8-9):524-529. doi: 10.1016/j.neurol.2016.07.003. Epub 2016 Jul 28. PMID: 27476418.
35. Carelli V, La Morgia C, Yu-Wai-Man P. Mitochondrial optic neuropathies. *Handb Clin Neurol.* 2023;194:23-42. doi: 10.1016/B978-0-12-821751-1.00010-5. PMID: 36813316.
36. Chen BS, Harvey JP, Gilhooley MJ, et al. Mitochondria and the eye-manifestations of mitochondrial diseases and their management. *Eye (Lond).* 2023 Aug;37(12):2416-2425. doi: 10.1038/s41433-023-02523-x. Epub 2023 Apr 25. PMID: 37185957; PMCID: PMC10397317.
37. Shemesh A, Sood G, Blair K, et al. Leber Hereditary Optic Neuropathy (LHON). 2024 Mar 1. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 29494105.
38. Lam BL. Leber hereditary optic neuropathy gene therapy. *Curr Opin Ophthalmol.* 2024 May 1;35(3):244-251. doi: 10.1097/ICU.0000000000001028. Epub 2023 Dec 20. PMID: 38117686; PMCID: PMC10959684.
39. Wong DCS, Harvey JP, Jurkute N, et al. OPA1 Dominant Optic Atrophy: Pathogenesis and Therapeutic Targets. *J Neuroophthalmol.* 2023 Dec 1;43(4):464-474. doi: 10.1097/WNO.0000000000001830. Epub 2023 Apr 19. PMID: 37974363; PMCID: PMC10645107.
40. Zanfardino P, Amati A, Doccini S, et al. OPA1 mutation affects autophagy and triggers senescence in autosomal dominant optic atrophy plus fibroblasts. *Hum Mol Genet.* 2024 Apr 18;33(9):768-786. doi: 10.1093/hmg/ddae008. PMID: 38280232.
41. Tsang SH, Aycinena ARP, Sharma T. Mitochondrial Disorder: Kearns-Sayre Syndrome. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1085:161-162. doi: 10.1007/978-3-319-95046-4_30. PMID: 30578503.
42. Birtel J, von Landenberg C, Gliem M, et al. Mitochondrial Retinopathy. *Ophthalmol Retina.* 2022 Jan;6(1):65-79. doi: 10.1016/j.oret.2021.02.017. Epub 2021 Jul 10. PMID: 34257060.
43. Du W, Cheng J, Ding H, et al. A rapid method for simultaneous multi-gene mutation screening in children with nonsyndromic hearing loss. *Genomics.* 2014 Oct;104(4):264-70. doi: 10.1016/j.ygeno.2014.07.009. Epub 2014 Aug 19. PMID: 25149764.
44. Gao Z, Lu Y, Ke J, et al. Application of SNPscan in Genetic Screening for Common Hearing Loss Genes. *PLoS One.* 2016 Oct 28;11(10):e0165650. doi: 10.1371/journal.pone.0165650. PMID: 27792752; PMCID: PMC5085070.



45. Li H, Wang B, Liu D, et al. SNPscan as a high-performance screening tool for mutation hotspots of hearingloss-associated genes. *Genomics*. 2015 Aug;106(2):83-7. doi: 10.1016/j.ygeno.2015.05.004. Epub 2015 May 22. PMID: 26004784.
46. Okur MN, Djalilian HR. Approaches to Mitigate Mitochondrial Dysfunction in Sensorineural Hearing Loss. *Ann Biomed Eng*. 2022 Dec;50(12):1762-1770. doi: 10.1007/s10439-022-03103-y. Epub 2022 Nov 11. PMID: 36369597.
47. Roesch S, O'Sullivan A, Zimmermann G, et al. Mitochondrial Disease and Hearing Loss in Children: A Systematic Review. *Laryngoscope*. 2022 Dec;132(12):2459-2472. doi: 10.1002/lary.30067. Epub 2022 Feb 21. PMID: 35188226; PMCID: PMC9790539.
48. Tan WJT, Song L. Role of mitochondrial dysfunction and oxidative stress in sensorineural hearing loss. *Hear Res*. 2023 Jul;434:108783. doi: 10.1016/j.heares.2023.108783. Epub 2023 Apr 29. PMID: 37167889.
49. Finsterer J. Hematological manifestations of primary mitochondrial disorders. *Acta Haematol*. 2007;118(2):88-98. doi: 10.1159/000105676. Epub 2007 Jul 18. PMID: 17637511.
50. Finsterer J, Höger F. Multi-system mitochondrial disorder with recurrent steroid-responsive eosinophilia. *Rheumatol Int*. 2009 Nov;30(1):135-9. doi: 10.1007/s00296-009-0915-6. PMID: 19370352.
51. Finsterer J, Frank M. Haematological abnormalities in mitochondrial disorders. *Singapore Med J*. 2015 Jul;56(7):412-9. doi: 10.11622/smedj.2015112. PMID: 26243978; PMCID: PMC4520921.
52. Ducamp S, Fleming MD. The molecular genetics of sideroblastic anemia. *Blood*. 2019 Jan 3;133(1):59-69. doi: 10.1182/blood-2018-08-815951. Epub 2018 Nov 6. PMID: 30401706; PMCID: PMC6318428.
53. Solanki A, Rajendran A, Mohan S, et al. Mitochondrial DNA variations and mitochondrial dysfunction in Fanconi anemia. *PLoS One*. 2020 Jan 15;15(1):e0227603. doi: 10.1371/journal.pone.0227603. PMID: 31940411; PMCID: PMC6961948.
54. Wei X, Du M, Xie J, et al. Mutations in TOMM70 lead to multi-OXPHOS deficiencies and cause severe anemia, lactic acidosis, and developmental delay. *J Hum Genet*. 2020 Mar;65(3):231-240. doi: 10.1038/s10038-019-0714-1. Epub 2020 Jan 6. PMID: 31907385.
55. Czege I, Gray AL, Wang M, et al. Mitochondria and Their Relationship with Common Genetic Abnormalities in Hematologic Malignancies. *Life (Basel)*. 2021 Dec 7;11(12):1351. doi: 10.3390/life11121351. PMID: 34947882; PMCID: PMC8707674.
56. Sreedhara MS, Balakrishnan U, Amboiram P, et al. 3-Methylglutaconic aciduria type VIII in an Indian neonate. *Birth Defects Res*. 2020 Aug;112(14):1093-1097. doi: 10.1002/bdr2.1717. Epub 2020 May 22. PMID: 32445293.
57. Nardecchia F, Caciotti A, Giovanniello T, et al. 3-Methylglutaconic Aciduria Type I Due to AUH Defect: The Case Report of a Diagnostic Odyssey and a Review of the Literature. *Int J Mol Sci*. 2022 Apr 16;23(8):4422. doi: 10.3390/ijms23084422. PMID: 35457240; PMCID: PMC9029672.
58. Hereditary ocular disease. 3-methylglutaconic Aciduria with Cataracts, Neurologic Involvement and Neutropenia. A Database of Hereditary ocular disease. URL: <https://disorders.eyes.arizona.edu/category/alternate-names/megcann> (Application date 12/29/2024).
59. Tabarki B, Thabet F, Alfadhel M. SLC25A19-Related Thiamine Metabolism Dysfunction. 2003 Sep 4 [updated 2023 Mar 30]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024. PMID: 20301539.
60. Foucher CD, Tubben RE, Bryan-Irving S. Lactic Acidosis (Nursing). 2023 Jul 17. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 33760506.
61. Zanza C, Facelli V, Romenskaya T, et al. Lactic Acidosis Related to Pharmacotherapy and Human Diseases. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022 Nov 30;15(12):1496. doi: 10.3390/ph15121496. PMID: 36558947; PMCID: PMC9787936.

Отримано 22.01.2025 р.