



Мітохондріальні хвороби Загальна характеристика мітохондріальної патології. Клініка, діагностика, лікування.

к.м.н., доцент Кочерга З.Р.

План

1. Характеристика мітохондріального геному.
2. Етіопатогенез мітохондріальних захворювань.
3. Класифікація мітохондропатій.
4. Клініка найбільш поширених мітохондропатій.
5. Принципи лікування мітохондропатій.

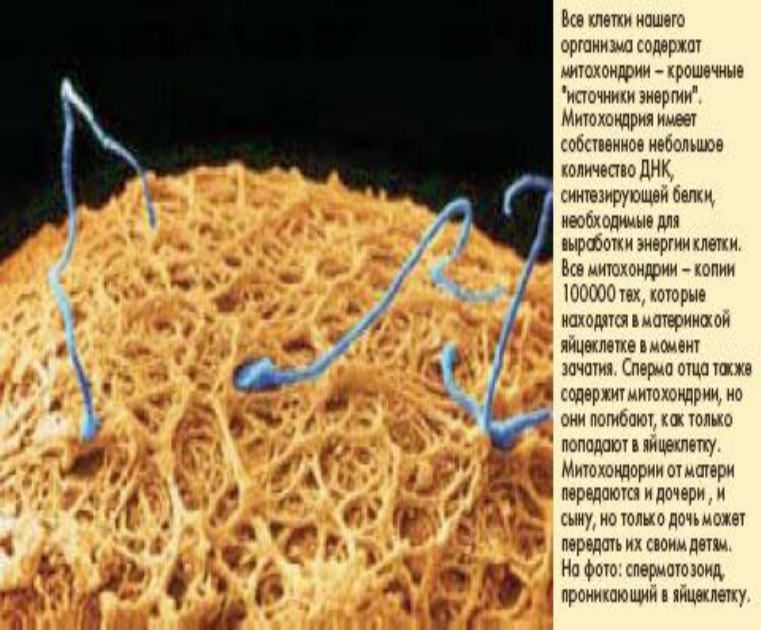


Актуальність теми

- 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 знайомі хвороби, але насправді вони мають багато відрізненень від описаних раніш хвороб, в тому числі і в відсутності ефекту від лікування.

Актуальність теми

- **Мітохондропатії** займають високу питому вагу серед здорового населення 1,6%, а серед хворих із множинним одночасним ураженням нервової, енергетичного обміну зустрічається у 45%.
Мітохондропатії вкрай рідко діагностуються своєчасно.

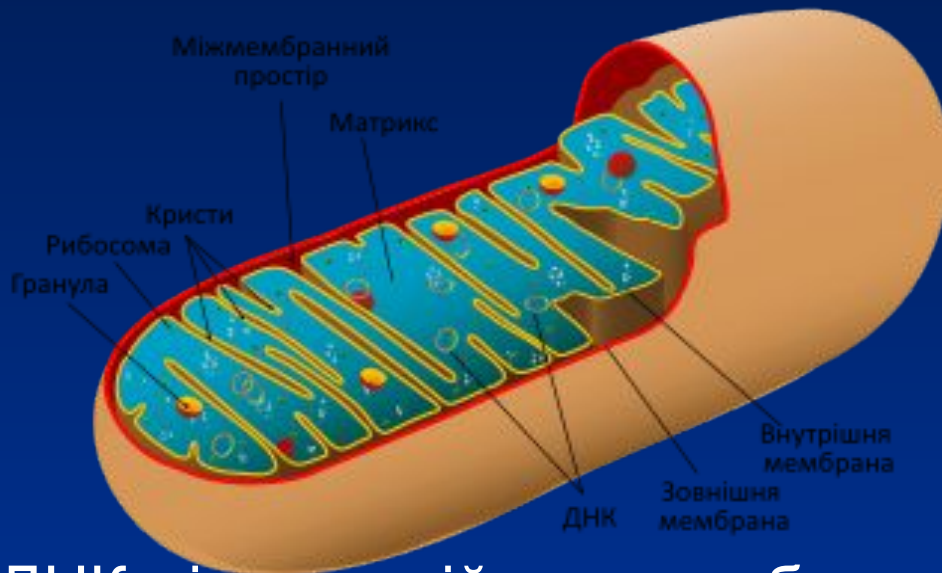


Все клетки нашего организма содержат митохондрии – крошечные "источники энергии". Митохондрия имеет собственное небольшое количество ДНК, синтезирующей белки, необходимые для выработки энергии клетки. Все митохондрии – копии 100000 тех, которые находятся в материнской яйцеклетке в момент зачатия. Сперма отца также содержит митохондрии, но они погибают, как только попадают в яйцеклетку. Митохондрии от матери передаются и дочери, и сыну, но только дочь может передать их своим детям. На фото: сперматозоид, проникающий в яйцеклетку.

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.

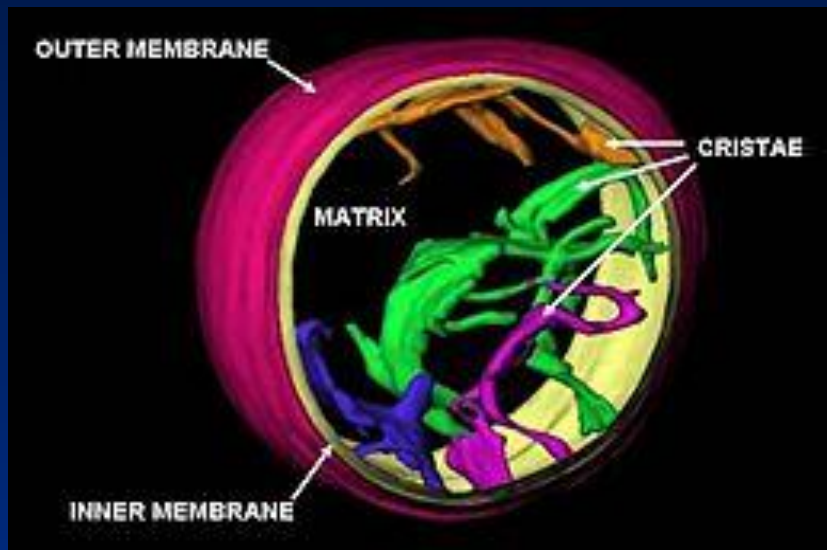
Накопичена енергія в подальшому трансформується в механічну (в м'язових клітинах), біоелектричну (у нервових клітинах). Найбільша кількість мітохондрій спостерігається переважно в клітинах, які споживають велику кількість енергії, наприклад у клітинах скелетних м'язів і серцевого м'яза, в екзокринних клітинах підшлункової залози, в овоцитах. У сперматозоїдах їх всього 4.

Структура мітохондрій



Мітохондрії мають свої особисті ДНК, РНК і рибосоми, самі синтезують частину своїх білків, розмножуються шляхом поділу надвоє. Мітохондріям необхідні білки, які кодуються генами нуклеарних хромосом.

ДНК мітохондрій являє собою дволанцюгову кільцеву молекулу розміром 16599 пар нуклеотидів. ДНК мітохондрії людини має 37 генів. Більшість генів ДНК мітохондрій кодують поліпептидні ланцюги, що беруть участь у ферментативному комплексі окисного фосфорилування.



Кожна клітина людського організму містить сотні мітохондрій і тисячі ДНК мітохондрій. Якщо мутація виникає в одній з молекул ДНК мітохондрій, то утворюється внутрішньоклітинна суміш мутантних і нормальних молекул. Таке явище називається гетероплазмією. Явище клітинного розподілу мутантних і нормальних мітохондрій називається реплікаційною сегрегацією.

Особливості мітохондріальної ДНК:

- Строго материнський характер успадкування ДНК, тобто вони передаються від матері до дочок та синів. Сини мітохондріальної ДНК не передають.
- 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.
- Мітохондріальна ДНК не має інтронів і ефективної ДНК репараційної системи. Це веде до збільшення частоти мутацій мітохондріальної ДНК порівняно з ядерною.
- У середині однієї клітини можуть одночасно співіснувати нормальні і мутантні мітохондріальні ДНК (явище гетероплазмії)

Мітохондріальні захворювання - одна з найбільших класів дегенеративних хвороб нервово-м'язової системи, що має тяжкий проградієнтний перебіг, викликає виражену інвалідизацію і супроводжується резистентністю до лікування.



Класифікація мітохондропатій

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;

Класифікація мітохондропатій

- 3. Мітохондріальні хвороби, які викликані делеціями або дуплікаціями мітохондріальної ДНК:
 - синдром Кернса-Сейра;
 - синдром Пірсона;
 - асиметричний птоз;
 - дилатаційна кардіоміопатія.



Класифікація мітохондропатій

- 4. Хвороби, які викликані мутаціями, що знижують число копій мітохондріальної ДНК:
 - летальна інфантильна дихальна недостатність;
 - синдром молочного-кислого ацидозу.
- 5. Хвороби викликані мутаціями в ядерній ДНК:
 - фумарова ацидемія;
 - глутарова ацидемія.



Загальні клінічні риси МТХЗ

- Полісиндромність уражень з частим залученням нервової системи органа зору, серця і соматичних м'язів.
- Більшість захворювань мають не вроджений характер і починаються в дитячому та молодому віці.
- Проградієнтність перебігу з негативною динамікою і збільшенням симптомів ураження різних органів і систем.
- Резистентність до традиційних методів лікування.



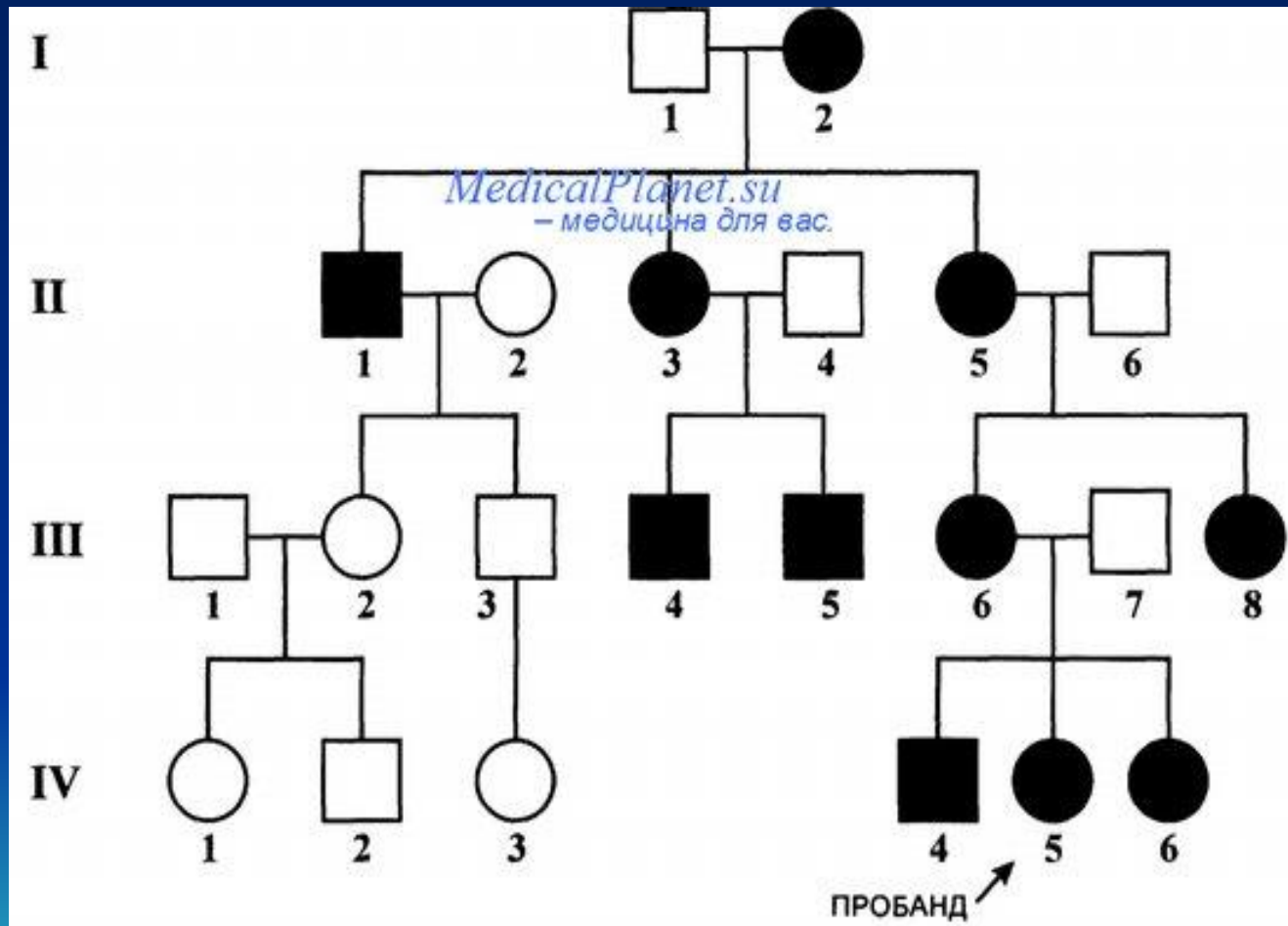
Сутність молекулярно-генетичних досліджень при мітохондропатіях.

- Мутації мітохондріальної ДНК визначаються у зразках м'язової тканини методом полімеразної ланцюгової реакції і гібридизації *in situ*. Виявлення виду мітохондріальної мутації з досить високим співвідношенням аномальної і нормальної мітохондріальної ДНК підтверджує діагноз мітохондріального захворювання. Відсутність мутації дає змогу припускати наявність патології, пов'язаної з мутацією ядерної ДНК

Синдром Лебера (спадкова атрофія зорових нервів)

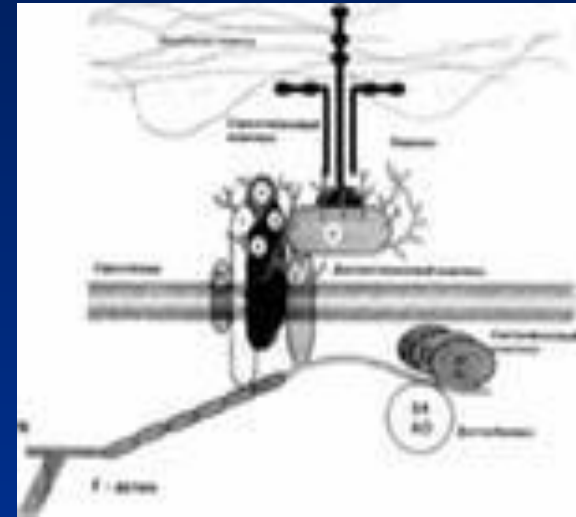
- уперше описаний у 1971р. Теодором Лебером. Класична назва синдрому — «грім серед ясного неба».
- Захворювання проявляється у віці 6-62 роки. Першим проявом є зниження гостроти зору одного ока, через 7-8 тижнів – другого. Характерна неврологічна симптоматика: периферійна поліневропатія, тремор, атаксія, статичні парези, розумова відсталість. Також можуть бути наявні кістково-суглобні зміни: кіфоз, арахнодактилія. Перебіг захворювання прогресивний, однак можлива ремісія через 1-2 роки після початку захворювання.

Синдром Лебера (спадкова атрофія зорових нервів)



Синдром Лебера (спадкова атрофія зорових нервів)

- Критерії діагнозу:
- Материнський тип успадкування;
- Характерні клінічні ознаки;
- Ідентифікація за допомогою молекулярно-генетичних досліджень мутацій в ДНК мітохондрій



Синдром Лебера (спадкова атрофія зорових нервів)



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

Мутації в генах тРНК

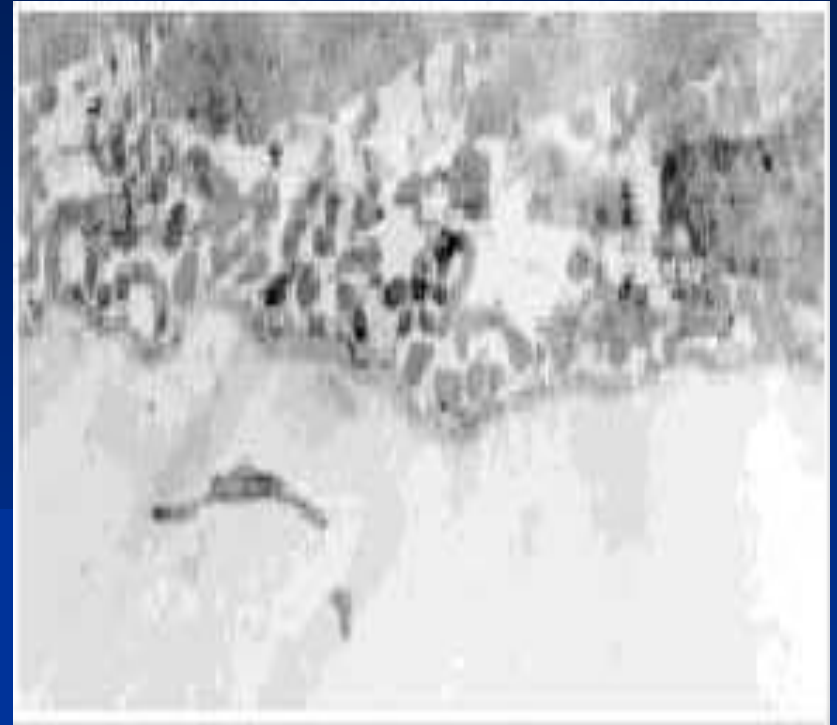
Синдром MERRF (міоклонус-епілепсія, рвані червоні волокна", mioclonus-epilepsy, rend red fibre).

- Уперше його описав N. Fukuhara із співавт. у 1980 р., хоча перші окремі публікації були зроблені Р. Tsairis зі співавт., 1973; Y. Shapira, 1975. На успадкування захворювання по материнській лінії вказали H.C. Rosing зі співавт., 1985; A.E. Harding, I.J. Holt, 1988. Мутацію мтДНК виявили J.M. Sckoffner зі співавт., 1990. В Україні перша публікація належить О.Я. Гречаній зі співавт. (1994). Синдром MERRF зумовлений точковими мутаціями в гені лізинової тРНК у позиціях 8344 і 8356 мтДНК. Захворювання успадковується із внутрішньосімейним поліморфізмом, у попередніх поколіннях можливі випадки захворювання з різним ступенем клінічних проявів, що може бути спричинено різним співвідношенням мутантних і нормальних мтДНК у різних овоцитах.

- **Вік хворого на початку захворювання** — від 3 до 65 років. Ранніми клінічними ознаками є швидка втомлюваність під час фізичних навантажень, біль у литкових м'язах, погіршення пам'яті, зниження уваги. **Найтиповішим є симптомокомплекс: прогресивна міоклонус-епілепсія**, що включає міоклонус (раптове, швидке, короткочасне м'язове скорочення, зумовлене втягуванням у патологічний процес ЦНС), **атаксія і деменція**. Також у хворих спостерігають генералізовані тоніко-клонічні судоми, нейросенсорну глухоту, атрофію зорових нервів, помірні ознаки міопатії, сенсорні порушення (розлад вібраційної чутливості і м'язово-суглобного відчуття) та інші неврологічні симптоми (відсутність сухожилкових рефлексів). Імовірний розвиток ліпоматозу. Перебіг захворювання прогресивний. Розвиток синдрому також варіабельний. Даних для встановлення прогнозу ще недостатньо, але відомо, що летальний кінець настає через 3—30 років від початку реєстрації перших клінічних проявів. Можлива трансформація синдрому MERRF у синдром MELAS, який також спричинений дефектом мітохондріального дихального ланцюга.

Критерії діагнозу:

- материнський тип успадкування;
- початок захворювання у віці 3—65 років;
- ЦНС — міоклонус, атаксія, деменція у поєднанні з нейросенсорною *глухотою*, атрофією зорових нервів, порушенням глибокої чутливості;
- помірне підвищення рівня білка в лікворі;
- недостатність 1, 3, 4-го комплексів дихального ланцюга;
- ЕЕГ — генералізовані комплекси "спайк-хвиль";
- ЕМГ — первинно-м'язовий тип ураження;
- КТ — атрофія мозку, лейкоенцефалопатія, кальцифікація базальних гангліїв (іноді);
- — "рвані червоні волокна" в біоптатах скелетних м'язів;
- — прогресивний перебіг.



Диференціальну діагностику проводять з іншими прогресивними міоклонус-епілепсіями (хворобою Гоше, синдромом міоклонуса з нирковою недостатністю та ін.), хворобами накопичення (хвороба Краббе), з іншими дисгенезіями мозку.

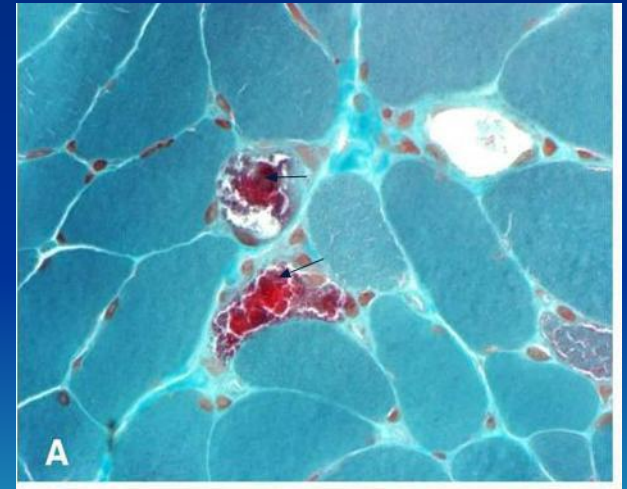
Синдром MELAS (мітохондріальна енцефалопатія, лактат-ацидоз, інсультоподібні епізоди).

- Уперше його виділив у нозологічно самостійну форму S.G. Pavlakis зі співавт. у 1984 р. В основі патогенезу синдрому MELAS лежать точкові мутації мтДНК (у нуклеотидах 3243, 3271), причому існує кореляція між ступенем мутації і характером перебігу захворювання. Імовірно, що для прояву захворювання необхідне накопичення певної кількості мутантної мтДНК (56—95 %), однак в одній родині рідко народжуються 2 дитини з класичним варіантом хвороби.



Основні діагностичні критерії:

- непереносимість фізичних навантажень.
- початок захворювання до 40 років (частіше до 20 років).
- інсультоподібні епізоди.
- судоми.
- “рвані” червоні волокна в біоптатах скелетних м’язів.
- лактат–ацидоз.
- прогресуюча деменція.
- міопатичний синдром.
- низькорослість.
- глухота.



Додаткові діагностичні симптоми:

- кальцифікація базальних гангліїв при комп'ютерній томографії (КТ) або магнітно – резонансній томографії (МРТ) головного мозку.
- атаксія.
- коматозні стани.
- атрофія зорових нервів.
- пігментний ретиніт.
- синдром Вольфа – Паркінсона – Уайта.
- серцева недостатність.
- прогресуюча зовнішня офтальмоплегія.
- порушення провідності серця.
- цукровий діабет.



Клінічна картина:

- Перші ознаки частіше з'являються у віці 6–10 років, хоча можливі як більш ранній початок захворювання (до 2 років), так і більш пізній (21–40 років). До появи перших ознак захворювання більшість хворих розвивається нормально. Початкові клінічні прояви дуже варіабельні, частіше це судоми, рецидивуючі головні болі, блювота, анорексія, непереносимість фізичного навантаження, психічні порушення, неврологічні симптоми (парези, атаксія та ін.). Одним з кардинальних симптомів захворювання є непереносимість фізичних навантажень, після яких погіршується самопочуття, з'являється м'язова слабкість, іноді міалгії.

Клінічна картина:

- Інсультоподібні епізоди проявляються рецидивуючими нападами головного болю, запамороченням, розвитком вогнищевої неврологічної симптоматики (парези, паралічі кінцівок, черепних нервів), коматозними станами.
- Судоми при синдромі MELAS дуже варіабельні-фокальні пароксизми, генералізовані тоніко-клонічні, міоклонії. Судоми мало чутливі до антиконвульсивної терапії. Деменція, зазвичай, розвивається разом із прогресуванням захворювання, але відносно рідко вона виступає у ролі маніфестного симптому.
- Міопатичний симптомокомплекс також має широкий спектр проявів і включає в себе м'язеву слабкість, швидку втомлюваність, іноді гіпотрофії.
- При ранньому дебюті захворювання його перебіг більш злоякісний. Так, при дебюті MELAS до 20 років летальність складає 30%.

Критерії діагнозу:

- материнський тип успадкування;
- вік маніфестації — до 40 років;
- мігреноподібний головний біль із нудотою і блюванням;
- інсультоподібні епізоди;
- судоми;
- у крові — лактат-ацидоз;
- у сечі — органічна ацидурія;
- КТ — кальцифікація базальних гангліїв;
- наявність "рваних червоних волокон" у біоптатах скелетних м'язів;
- прогресивний перебіг.
- Синдром MELAS слід диференціювати з іншими мітохондріальними хворобами, синдромом Лея (підгостра некротизивна енцефалопатія), органічними ацидеміями, гомоцистинурією, синдромом Фабрі, вродженими вадами серця, судинними аномаліями.

Делеції або дуплікації ділянок мітохондріальної ДНК

Синдром Кернса—Сейра

- вперше описано в 1958 р. під назвою "пігментний ретиніт, прогресивна зовнішня офтальмоплегія, повна блокада серця", але делеція мтДНК була виявлена за допомогою молекулярно-генетичних досліджень лише в 1989 р. Як і всі МТХЗ, синдром має неменделівський характер успадкування та високу частоту спорадичних випадків. Це пояснюється двома моментами:
- великі перебудови мтДНК відбуваються після запліднення яйцеклітини і виявляються головним чином у соматичних, а не статевих клітинах;
- овоцити, що містять делеції мтДНК, здебільшого не здатні до розвитку ембріона.
- Захворюваність не залежить від статі, вік маніфестації становить 4— 18 років.

Основні діагностичні критерії:

- Вік хворого при маніфестації хвороби - 4-18 років.
- Прогресуюча зовнішня офтальмоплегія.
- Пігментний ретиніт + мінімум одна з наступних ознак:
 - атаксія;
 - інтенційний тремор;
 - блокада серця;
 - підвищення рівня білка у спинно-мозковій рідині більш, ніж 1 г/л;
 - "рвані" червоні волокна в біоптатах м'язової тканини.



Клінічні прояви:

- **М'язова система:**

- птоз, як правило, симетричний і білатеральний;
- повільно прогресуюча зовнішня офтальмоплегія;
- низхідний характер м'язової слабкості: обличчя-плече-тулуб-нижні кінцівки;
- зміна тембру голосу, поперхування, міалгії.

- **Нервова система:**

- мозочкова атаксія;
- інтенційний тремор;
- розумова відсталість (в 50% випадків);
- спонтанні міоклонії;
- ураження периферичної нервової системи (поліневропатія, нейросенсорна туговухість у 2/3 хворих).



Клінічні прояви:

- **Орган зору:**
 - пігментний ретиніт;
 - на очному дні пігментна грануляція типу "перець з сіллю";
 - атрофія диску зорового нерва (ДЗН);
 - зниження гостроти зору.
- **Серцево-судинна система:**
 - синкопальний стан;
 - брадикардія;
 - дилатаційна кардіоміопатія;
 - на ЕКГ – ураження провідної системи серця, зміна сегменту ST, ознаки дисфункції синусово-передсердного вузла.



Клінічні прояви:

- **Ендокринна система:**

- низькорослість;
- гіпогонадізм;
- гінекомастія;
- цукровий діабет;
- гіперальдостеронізм;
- гіпопаратиреоз.

- **Факультативні ознаки:**

- скелетні аномалії (кіфосколиоз, краніосиностоз, метафізарна дисплазія, гіоплазія зубної емалі);
- ураження нирок (нирково-тубулярний ацидоз, синдром де Тоні-Дебре-Фанконі).



Критерії діагнозу:

- початок захворювання — у віці 4—18 років;
- мозочковий синдром з інтенційним тремором;
- зниження інтелекту;
- прогресивна зовнішня офтальмоплегія;
- пігментний ретиніт, іноді диплопія;
- передсердно-шлуночкова блокада серця;
- рівень білка у спинномозковій рідині понад 1 г/л;
- ЕЕГ — неспецифічні зміни;
- ЕМГ — первинно-м'язовий тип порушення;
- -КТ — атрофія кори головного мозку, лейкоенцефалопатія, кальцифіка-ти базальних гангліїв;
- у крові відмічають підвищення вмісту аланіну, зниження загального карнітину, фолієвої кислоти, лактату, пірувату;
- наявність "рваних червоних волокон" у біоптатах м'язової тканини.

- **Диференціальна діагностика**
- інші форми прогресивних міопатій, а також із захворюваннями, що поєднуються з птозом (міастенія, діабетична поліневропатія, синдром Толоза—Ханта, офтальмоплегічна мігрень).



Синдром Пірсона

- Уперше описав у 1979 р. Н.А. Pearson із співавт. під назвою "рефрактерна сідеробластна анемія з вакуолізацією клітин кісткового мозку та екзокринною дисфункцією підшлункової залози". Синдром зумовлений делецією мтДНК. Імовірна фенотипна трансформація синдрому Пірсона з синдром Кернса—Сейра внаслідок тканиноспецифічної мітохондріальної гетероплазмії.

Критерії діагнозу:

- *Критерії діагнозу:*
- початок захворювання — від народження або в перші місяці життя;
- гіпопластична анемія;
- порушення екзокринної функції підшлункової залози;
- в окремих випадках — енцефалопатія, атаксія, деменція, прогресивна зовнішня офтальмоплегія

Синдроми множинних делецій мітохондріальних ДНК

- Уперше множинні делеції виявлено у хворих з автосомно-домінантною
- прогресивною зовнішньою офтальмоплегією, що характеризується слабкістю м'язів кінцівок, білатеральними катарактами, передчасною смертю.
- Трапляються делеції багатьох ділянок мітохондріального геному, внаслідок чого захоплюються великі фрагменти мтДНК.
- Множинні делеції мтДНК успадковуються за менделівським типом, водночас множинні делеції виявляють і в родинях без наявності автосомно-домінантного успадкування. З огляду на тенденцію до збільшення множинних делецій з віком, слід враховувати, що вони можуть бути вторинними щодо процесу старіння.
- Синдром множинних делецій мтДНК проявляється зазвичай у 30-40 років, однак може розпочатися і в дитячому віці.

Синдроми множинних делецій мітохондріальних ДНК

- Серед кардинальних симптомів хвороби виділяють очні (прогресивний птоз, зовнішня офтальмоплегія, офтальмопарез) і м'язові (м'язова слабкість, стомлюваність, гіпотрофія). Часом відзначають також міоглобінурію, непереносимість алкоголю, множинні міоми, афективні розлади та ін.
- У крові визначають підвищення рівня лактату, зміну співвідношення лактату/пірувату, посилення активності креатинфосфокінази.
- Перебіг прогресивний, варіабельний у різних родинах. У разі пізнього розвитку (3-я декада життя) хворі вмирають у віці 40—50 років. Основною причиною смерті стають дихальні розлади

Критерії діагнозу:

- блефароптоз, зовнішня офтальмоплегія;
- м'язова слабкість;
- ЦНС — нейросенсорна глухота, атрофія зорових нервів;
- прогресивний перебіг;
- у крові — підвищення лактату, зміна співвідношення лактату/пірувату, підвищення активності креатинфосфокінази;
- феномен "рваних червоних волокон" у біоптатах скелетних м'язів;
- ЕМГ — невральний тип ураження;
- зниження активності ферментів дихального ланцюга в біоптатах м'язової тканини.



Делеція мітохондріальної ДНК

- Уперше делеції мтДНК описали С.Т. Moraes із співавт. у 1991 р. Захворювання успадковується автосомно-рецесивно. В основі лежить дефект ядерної ДНК, який контролює реплікацію мтДНК. Крім спадкових форм даного синдрому, описано й набуті (наприклад у разі застосування препарату зидову-дину під час лікування ВІЛ-інфекції). Існують 3 його форми: фатальна інфантильна гепатопатія; вроджена міопатія; інфантильна міопатія.



Критерії діагнозу:

Форма 1	1Форма 2	Форма 3
Печінкова недостатність М'язова гіпотонія Смерть на першому році життя	М'язова гіпотонія Кардіоміопатія Судоми Синдром де Тоні—Дебре—Фанконі	Розвиток захворювання у перші 2 роки життя М'язова гіпотонія Атрофія проксимальних відділів кінцівок Втрата сухожилкових рефлексів Дихальні розлади
	У крові — лактат-ацидоз Зниження активності всіх ферментів дихального ланцюга У біоптатах — "рвані червоні волокна" Смерть на першому році життя	У крові — підвищення креатинфосфокінази У біоптатах — "рвані червоні волокна" Смерть на третьому році життя

Мутації в ядерній ДНК.

Глутарова ацидемія

- хвороба зумовлена множинним дефіцитом мітохондріальних флавопротеїнових ацил-КоА-дегідрогеназ. Тип успадковування глутарової ацидемії - Х-зчеплений рецесивний і аутосомно-рецесивний. Форми: летальна, неонатальна з природженими аномаліями (Х-зчеплена рецесивна), неонатальна без уроджених аномалій (два типи), інфантильна, дитяча і пізня (легкі форми глутарової ацидемії — етилмалоново-адепінова ацидемія).

Критерії діагнозу глутарової ацидемії.

- *Перша форма:*
- респіраторний дистрес-синдром;
- м'язова гіпотонія;
- блювання;
- гепатоспленомегалія;
- незвичний запах сечі;
- анемія;
- лицеві дисморфії.



Критерії діагнозу глутарової ацидемії.

- *Друга форма:*
- рання маніфестація;
- важкий перебіг;
- рання смерть.
- *Третя форма:*
- початок на першому році життя;
- ЗПМР.
- синдром, подібний до синдрому Рейє.



Критерії діагнозу глутарової ацидемії

- *Четверта форма:*
- шлунково-кишкові розлади;
- гепатомегалія;
- жовтяниця;
- м'язова слабкість.



Фумарова ацидемія.

- Вперше описаний Zinn і соавт. в 1968 році. Локус - 1q42.



Критерії діагнозу фумарової ацидемії.

- тип успадкування - аутосомно-рецесивний;
- маніфестація до 5-7 місяців;
- погана прибавка маси;
- повторні блювоти;
- підвищена збудливість; тоніко-клонічні судоми;
- дистонія;
- мікроцефалія;
- аутизм;



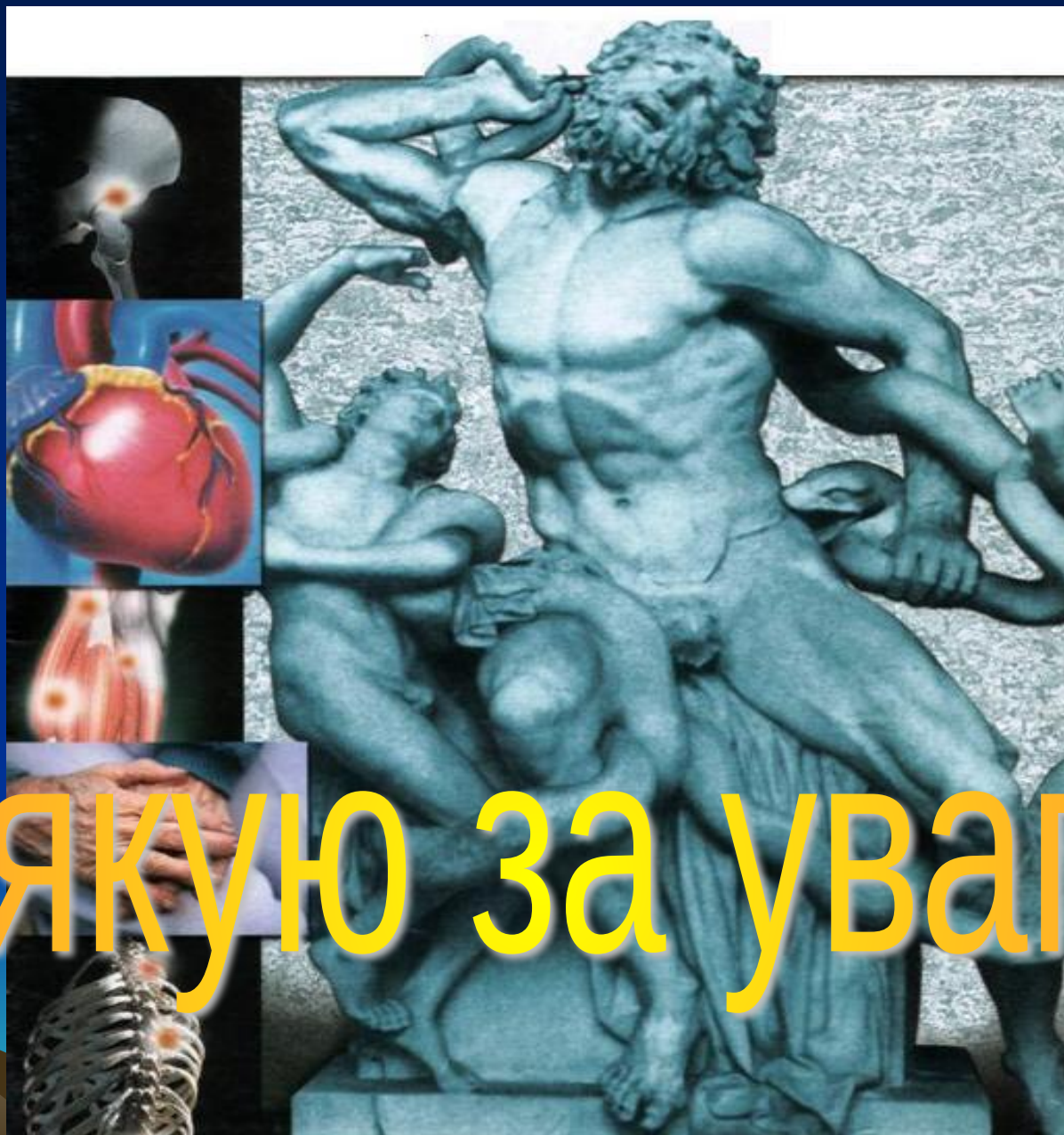
Критерії діагнозу фумарової ацидемії.

- ензімодіагностика - дефект фумарази;
- в сечі: висока концентрація фумарової кислоти;
- - в крові; підвищення лактату, пірувату, співвідношення лактатпіруват.
- ЕЕГ: "пік-хвиля";
- КТ; атрофія кори мозку;
- розширення шлуночкової системи, агенезія мозолистого тіла, можливі кісти мозку;
- -при електронній мікроскопії- "рвані" червоні волокна.
- Лікування не розроблене, рекомендовано часте годування хворих



Принципи лікування мітохондропатій

- 1. Дієтичні заходи.
- 2. Додаткове введення кофакторів, які беруть участь в ензимних реакціях енергетичного обміну (тіамін, рибофлавін, нікотинамід, ліпоїва кислота, біотин, карнітин).
- 3. Призначення препаратів, здатних здійснювати функцію перенесення електронів у дихальному ланцюзі (вітаміни К1 і К3, аскорбінова кислота).
- 4. Зменшення лактат-ацидозу шляхом стимуляції активності мітохондріальних ферментів (дихлорацетат, 2-хлорпропіонат).
- 5. Попередження киснево-радикального ушкодження мітохондріальних мембран (аскорбінова кислота, вітамін Е).
- 6. Симптоматичне лікування (штучна вентиляція легень, перитонеальний діаліз, гемо трансфузії, внутрішньовенне введення розчинів соди та ін.).
- 7. Виключення препаратів і процедур, здатних інгібувати енергетичний метаболізм (препарати вальпроєвої кислоти , барбітурати, хлорамфенікол).



Дякую за увагу!