https://doi.org/10.15690/rpj.v5i2.2755

Check for updates

Н.В. Калякова[1], Е.В. Шестак[1, 2], Я.М. Крохалева[3]

[1] Екатеринбургский клинический перинатальный центр, Екатеринбург, Российская Федерация
[2] Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация
[3] Свердловское областное патологоанатомическое бюро, Екатеринбург, Российская Федерация

Синдром истощения митохондриальной ДНК, тип 3 (гепатоцеребральный тип): клинический случай

Автор, **ответственный за переписку:**
Калякова Наталья Владимировна, врач анестезиолог-реаниматолог, неонатолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных Екатеринбургского клинического перинатального центра
Адрес: 620066, Екатеринбург, ул. Комвузовская, 3, **тел.**: +7 (343) 374-51-27, +7 (961) 765-52-98, **e-mail:** kalyakova95@mail.ru
Статья поступила: 16.10.2023, **принята к печати:** 16.06.2024

Обоснование. *Синдром истощения митохондриальной ДНК (мтДНК), гепатоцеребральный тип — это наследственное заболевание, которое наследуется по аутосомно-рецессивному типу и связано с нарушением в работе митохондрий. Прогрессирующее нарушение жизненно важных функций, метаболические и коагуляционные нарушения, характерные для этого заболевания, чаще всего приводят к летальному исходу. На данный момент патогенетического лечения не существует.* ***Описание клинического случая.*** *У ребенка, рожденного в 39 нед гестации от близкородственного брака с первых суток жизни наблюдались метаболический ацидоз, гипогликемия, геморрагический синдром с острой печеночной недостаточностью, которые впоследствии привели к летальному исходу в возрасте 17 сут жизни. Молекулярно-генетическое обследование методом массового параллельного панельного секвенирования выявило мутацию в гене DGUOK. Проведен анализ случаев синдрома истощения мтДНК, опубликованных в англоязычной медицинской литературе. Отмечены общность симптомов и сроки их первого проявления, морфологические и лабораторно-инструментальные изменения.* ***Заключение.*** *Описаны основные клинические и лабораторные признаки, на основании которых можно предположить наличие синдрома истощения мтДНК. Проведенное молекулярно-генетическое обследование позволяет с высокой вероятностью установить диагноз данного заболевания у ребенка и даст родителям возможность дальнейшего более тщательного обследования, пренатального консультирования и планирования следующей беременности.*

Ключевые слова: *синдром истощения митохондриальной ДНК, DGUOK, новорожденные, лактатацидоз*

Для цитирования: Калякова Н.В., Шестак Е.В., Крохалева Я.М. Синдром истощения митохондриальной ДНК, тип 3 (гепатоцеребральный тип): клинический случай. *Российский педиатрический журнал.* 2024;5(2):86–93. doi: https://doi.org/10.15690/rpj.v5i2.2755

ОБОСНОВАНИЕ

Патогенные изменения в митохондриальной ДНК (мтДНК) впервые были связаны с заболеваниями человека в 1988 г. [1]. Несмотря на то, что нарушения, ассоциированные с мтДНК, считались редкими, недавние эпидемиологические исследования показывают, что патогенные мутации, связанные с мтДНК, являются значимой причиной заболеваний человека с частотой у взрослых 1 на 5 тыс. населения [2], а спонтанно возникающие мутации отмечаются с частотой не менее 1 на 1 тыс. рождений [1]. Также имеются данные о том, что по крайней мере один из 200 здоровых людей имеет патогенную мутацию мтДНК, которая потенциально может вызвать заболевание у потомства женщин-носителей [3].

Первичные митохондриальные нарушения представляют собой сложную модель наследования. Мутации могут затрагивать как гены мтДНК (наследуемые исключительно по материнской линии), так и ядерные гены (яДНК), кодирующие структурные митохондриальные белки или белки, участвующие в митохондриальной функции. Синдромы истощения мтДНК наследуются по аутосомно-рецессивному типу и связаны с дефектами поддержания мтДНК, вызванными мутациями в генах яДНК [4]. На сегодняшний день известны многие патогенные варианты ядерных генов, которые имеют решающее значение для поддержания мтДНК, включая гены, кодирующие ферменты механизма репликации мтДНК (*POLG*, *POLG2*, *TWNK*, *TFAM*, *RNASEH1*, *MGME1* и *DNA2*), гены, кодирующие белки, которые участвуют в поддержании сбалансированного пула нуклеотидов митохондрий (*TK2*, *DGUOK*, *SUCLG1*, *SUCLA2*, *ABAT*, *RRM2B*, *TYMP*, *SLC25A4*, *AGK* и *MPV17*), а также гены, кодирующие белки, задействованные в слиянии митохондрий (*OPA1*, *MFN2* и *FBXL4*) [5]. Фенотипически выделяют три варианта дефектов истощения мтДНК: миопатический, энцефаломиопатический и гепатоцеребральный [6, 7]. Данные изменения в геноме человека вызывают нарушения жизненно важных функций, так как митохондрии встречаются во всех ядросодержащих клетках человека. Каждая ядросодержащая клетка обычно содержит несколько сотен митохондрий в зависимости от энергетических потребностей тканей. Помимо производства энергии, митохондрии принимают участие в ряде других процессов, включая гомеостаз кальция, биосинтез гема и стероидных гормонов, апоптоз и регуляцию клеточного цикла [5]. Адекватные количества мтДНК необходимы для производства ключе-

вых субъединиц комплексов дыхательной цепи и в конечном счете для обеспечения клеток энергией [8].

В данной статье будет рассматриваться мутация в гене *DGUOK*, который кодирует митохондриальный фермент дезоксинуклеозидкиназу, необходимую для поддержания пула митохондриальных нуклеотидов. Дефекты этого фермента приводят к нарушению синтеза мтДНК [9]. Фенотипически будет описываться гепатоцеребральная форма, которая обычно возникает в течение первых нескольких недель жизни и приводит к летальному исходу в течение первого года [4]. Наиболее часто заболевание манифестирует с гипогликемии и лактатацидоза и последующего развития полиорганной недостаточности [5]. Печеночные и нервно-мышечные нарушения впоследствии появляются у всех больных детей в течение нескольких недель после рождения. Поражения со стороны нервной системы включают в себя миопатический симптомокомплекс в виде мышечной гипотонии, глазодвигательные нарушения, проявляющиеся нистагмом, опсоклонусом. На осмотре отмечается быстрое истощение оцениваемых рефлексов (поисковый, сосательный, хватательный и т.д.), также может наблюдаться судорожный синдром. Отмечается задержка развития ребенка. Однако часто предшествующее неврологическое поражение трудно обнаружить у ребенка с энцефалопатией, находящегося в состоянии медикаментозной седации и на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [4]. Поражение печени проявляется в виде желтухи, холестаза, гепатомегалии и повышения уровня трансаминаз. Дисфункция печени прогрессирует у большинства детей, вызывая неонатальную или младенческую печеночную недостаточность с коагулопатией, асцитом и отеками [4]. Признаки печеночной недостаточности не носят специфического характера, поэтому этиологическая диагностика затруднена [10]. Подтверждающим методом диагностики синдрома истощения мтДНК является молекулярно-генетическое обследование, включающее гены митохондриальных заболеваний. При гистологическом исследовании биоптатов печени можно обнаружить неспецифические патологические изменения, такие как цирроз печени, холестаз и гигантоклеточный гепатит. Электронная микроскопия печени/мышц может выявить увеличение количества митохондрий аномальной формы [11]. В настоящее время патогенетического лечения данного заболевания не существует. В большинстве случаев непосредственной причиной смерти выступает тяжелая печеночная недостаточность [1]. Вариантом лечения таких детей является трансплантация печени. Японскими коллегами описываются успешные случаи трансплантации печени с указанием на более позднюю манифестацию заболевания — в возрасте 6 мес и более [6, 12]. Однако данный вариант лечения остается спорным для гепатоцеребральных форм синдрома истощения мтДНК, так как высока вероятность неврологического ухудшения состояния ребенка [13].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

О пациенте. Девочка М. родилась на сроке гестации 39 нед в перинатальном центре в мае 2023 г. Масса тела при рождении была 2550 г, длина тела составляла 50 см, окружность головы — 31 см. Окружность головы и масса тела были менее 10-го перцентиля для данного гестационного возраста, что соответствовало задержке внутриутробного роста. По шкале APGAR выставлена оценка 7/8 баллов. Девочка рождена от второй беременности и вторых родов (предыдущая беременность была в 2021 г., в срочных самостоятельных родах был рожден здоровый мальчик). Возраст матери на момент рождения ребенка составлял 23 года, отца — 28 лет, у родителей ребенка хронических заболеваний не отмечалось, из ближайших родственников у матери отца ребенка артериальная гипертензия. Национальность ребенка (по обоим родителям) — таджичка. Со слов матери, брак являлся близкородственным (двоюродные брат и сестра), у ближайших родственников (родители, братья, сестры по отцовской и материнской линиям) генетических болезней отмечено не было. Женщина на учете по данной беременности не состояла, и данные о течении беременности отсутствовали. При поступлении в перинатальный центр у женщины были выявлены факторы, которые явились показаниями для родоразрешения путем кесарева сечения, а именно маловодие, задержка роста плода, тазовое предлежание. После рождения состояние ребенка характеризовалось отсутствием жизнеугрожающих симптомов, поэтому он был оставлен с матерью в родильном зале. Стигмы дизэмбриогенеза отсутствовали.

Natalya V. Kalyakova[1], Evgenii V. Shestak[1, 2], Yaroslava M. Krohaleva[3]

[1] Yekaterinburg Clinical Perinatal Center, Yekaterinburg, Russian Federation
[2] Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation
[3] Sverdlovsk Regional Pathology Office, Yekaterinburg, Russian Federation

Mitochondrial DNA depletion syndrome, type 3 (hepatocerebral type): a case report

Backdround. *Mitochondrial DNA depletion syndrome (MDDS) hepatocerebral type is an inherited disease that is inherited in an autosomal recessive type and is associated with a malfunction of the mitochondria. Progressive impairment of vital functions, metabolic and coagulation disorders characteristic of this disease, most often lead to death. At the moment, there is no pathogenetic treatment.* ***Case report.*** *A child born at 39 weeks of gestation from a closely related marriage had metabolic acidosis, hypoglycemia, hemorrhagic syndrome with acute liver failure from the first day of life, which subsequently led to death at the age of 17 days of life.* ***Conclusion.*** *The main clinical and laboratory signs are described, on the basis of which the presence of mtDNA depletion syndrome can be assumed. A molecular genetic examination has been carried out, which makes it possible to diagnose this disease in a child with a high probability and will give parents the opportunity for further more thorough examination, prenatal counseling and planning of the next pregnancy.*

Keywords: *mitochondrial DNA depletion syndrome, DGUOK, newborns, lactacidemia*

For citation: Kalyakova Natalya V., Shestak Evgenii V., Krohaleva Yaroslava M. Mitochondrial DNA depletion syndrome, type 3 (hepatocerebral type): a case report. *Rossijskij pediatričeskij žurnal — Russian Pediatric Journal*. 2024;5(2):86–93. (In Russ). doi: https://doi.org/10.15690/rpj.v5i2.2755

Физикальная и лабораторная диагностика. После рождения ребенок был адаптирован в кроватке в условиях палаты «мать и дитя», прикладывался к груди. В соматическом и неврологическом статусе особенностей не было. В возрасте 2 ч жизни ребенку, согласно внутреннему протоколу лечебного учреждения, как ребенку из высокой группы риска по гипогликемии, был проведен первичный контроль уровня гликемии; у девочки был выявлен уровень глюкозы 2,6 ммоль/л. Через 4 ч после рождения в связи с сохранением гипогликемии на уровне 2,0 ммоль/л девочка была переведена в палату интенсивной терапии для внутривенной коррекции уровня глюкозы.

Предварительный диагноз. Ребенок переведен в палату интенсивной терапии с диагнозом «другие неонатальные гипогликемии».

Динамика и исходы. В палате интенсивной терапии гипогликемия у пациента была скорректирована, продолжалось динамическое наблюдение. Ребенок находился в сознании, зрачки равной величины, с фотореакцией. На осмотр девочка проявляла двигательную и эмоциональную активность, крик громкий, рефлексы спинального и орального автоматизма вызывались, достаточной длительности, мышечный тонус оценивался как удовлетворительный, судорог не наблюдалось. Кожные покровы были розового цвета, чистые, на ощупь кожа влажная, теплая, подкожно-жировая клетчатка выражена слабо, отеков не наблюдалось. Со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой систем особенностей не было. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации во всех отделах, печень из-под края реберной дуги не выступала, получала энтеральное питание через шприц, прикладывалась к груди. В возрасте 1 сут жизни состояние ребенка ухудшилось за счет появления дыхательной (шкала Даунса (шкала Downes) — 2 балла) и церебральной недостаточности (появление синдрома угнетения, при осмотре быстрое истощение рефлексов, мышечный тонус снижен), со стороны сердечно-сосудистой системы отклонений выявлено не было. Был проведен комплекс лабораторно-инструментальных исследований, выявлены маркеры воспаления, а именно повышение С-реактивного белка (СРБ) до 22,08 мг/л, лейкоцитоз 36,7 × 10^9/л, тромбоцитопения 114 × 10^9/л, по результатам газового состава крови обращал на себя внимание декомпенсированный метаболический ацидоз, pH 7,8, лактатемия — 17,6 ммоль/л, дефицит оснований (BE) — 19,0 ммоль/л. Динамика изменений кислотно-основного состояния (КОС) по суткам жизни представлена на рис. 1.

При оценке клинической картины не исключалось развитие внутриутробного инфекционного процесса, поэтому ребенку были назначены антибактериальная терапия (ампициллин + гентамицин) и бактериологическое исследование крови. Для дальнейшего лечения пациент был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН). Через 4 ч от поступления наблюдалась прогрессирующая отрицательная динамика состояния ребенка в связи с присоединением сердечно-сосудистой недостаточности (признаки гиповолемии) и нарушений гемостаза (при венепункции отмечалась длительная кровоточивость из места взятия крови, а при контроле желудочного содержимого — примесь прожилок крови). Учитывая дыхательную недостаточность, ребенок был переведен на ИВЛ. Для выявления возможного возбудителя инфекционного процесса проводилось бактериологическое исследование мокроты. Данное состояние расценивалось как синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания на фоне раннего неонатального сепсиса. По результатам оценки коагулограммы была выявлена гипокоагуляция. Данные коагулограммы в течение жизни ребенка приведены в табл. 1.

На основании клинической картины и результатов коагулограммы была проведена трансфузия криопреципитата, свежезамороженной плазмы. Гемодинамика стабилизировалась после проведения волюм-эспандерной терапии. В биохимическом анализе крови отмечалось снижение уровня общего белка до 35,6 г/л, повышение аспартатаминотрансферазы (АСТ) до 168,2 Ед/л и общего билирубина — до 90,1 мкмоль/л, остальные показатели находились в пределах нормы (АЛТ — 39,6 Ед/л, мочевина — 2 ммоль/л, креатинин — 58,5 мкмоль/л, уровень альбумина и гаммаглютамилтранспептидазы (ГГТП) не исследовался).

При выполнении комплексного ультразвукового исследования (УЗИ) данных за внутреннее кровотечение выявлено не было. Рентгенологическое обследование органов грудной клетки и брюшной полости патологических изменений не выявило.

В возрасте 2 сут жизни при контроле системы гемостаза сохранялось выраженное нарушение коагуляционного звена (преимущественно за счет гипофибриногенемии), поэтому повторно проводилась трансфузия криопреципитата.

Рис. 1. Динамика изменений кислотно-основного состояния
Fig. 1. Dynamics of changes in the acid-base balance

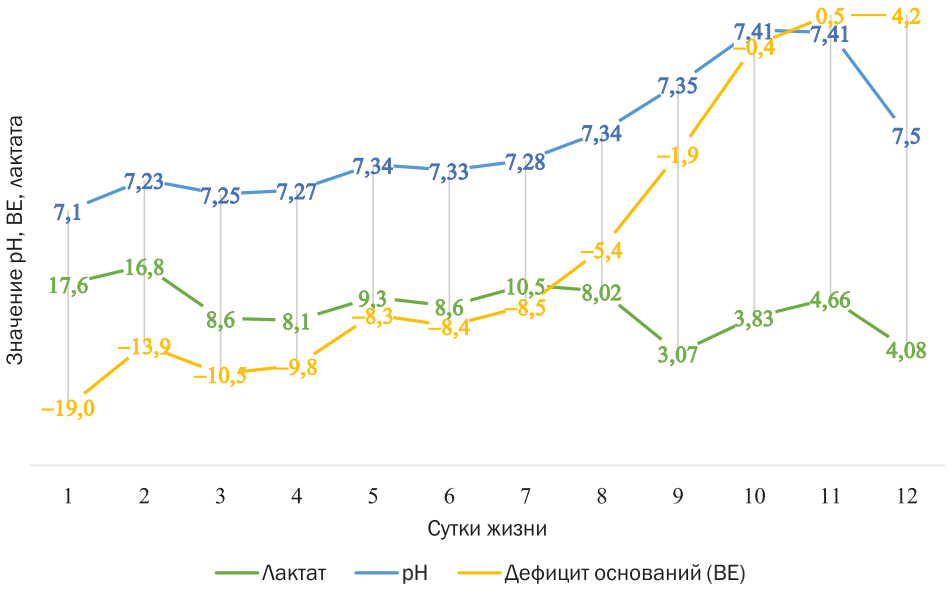


Таблица 1. Результаты коагулограммы в течение жизни ребенка
Table 1. Results of the coagulogram during the life of the child

Сутки жизни	ПТВ, с	ПТ по Квику, %	МНО, у.е.	ТВ, с	Фибриноген, г/л	АЧТВ, с	Уровень тромбоцитов, $\times 10^9$/л
1	не исследовалось	0	0	0	0	0	145
2	не исследовалось	35,3	2,1	0	0	0	108
3	не исследовалось	21,8	2,99	16,8	1,44	49,9	84
4	не исследовалось	24,2	2,0	23,3	1,0	49,9	112
8	не исследовалось	49,2	1,48	19,7	1,25	55,5	47
10	не исследовалось	0	0	0	0	0	63
12	0	0	0	23,3	0,3	63,3	48
14	0	0	0	0	0	0	33
15	21	29	2,1	22	1,0	61	134

Примечание. ПТВ — протромбиновое время; ПТ — протромбин; МНО — международное нормализованное отношение; ТВ — тромбиновое время; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время.
Note. CT (ПТВ) — clotting time; PT (ПТ) — prothrombin; MNR (МНО) — international normalized ratio; TT (ТВ) — thrombin time; PTT (АЧТВ) — partial thromboplastin time.

В тромбоцитарном звене было выявлено умеренное снижение уровня тромбоцитов — до 108 × 10^9/л. Клинически сохранялись прожилки крови по желудочному зонду, энтеральное питание ребенок не получал. Со стороны кожных покровов отмечались бледно-розовый оттенок, сухость. Печень по-прежнему не пальпировалась ниже края реберной дуги. Отмечались выраженный декомпенсированный метаболический ацидоз (pH — 7,14, BE — 13,9 ммоль/л) и гипогликемия (глюкоза — 0,9 ммоль/л). Проводилась инфузия натрия гидрокарбоната и 10% глюкозы; в динамике гипогликемия купировалась, наблюдалось снижение уровня лактата. При санации эндотрахеальной трубки была отмечена гнойная мокрота.

Учитывая клиническую картину и лабораторно-инструментальные данные, ребенку был выставлен диагноз раннего неонатального сепсиса, проведена смена антибактериальной терапии на ампициллин + сульбактам и амикацин. В связи со сменой антибактериальной терапии назначена профилактика грибковой инфекции препаратом флуконазол.

В то же время уровень прокальцитонина составил 0,88 нг/мл, что находится в пределах референсных значений, а уровень СРБ снизился до 0,6 мг/л. В результате обследования мочи и буккального соскоба методом полимеразной цепной реакции *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Herpes Simplex Virus* 1-го и 2-го типа, *Cytomegalovirus* выявлены не были.

В возрасте 3 сут жизни повторился эпизод желудочного кровотечения, исследование гемостаза выявило гипокоагуляцию, в результате чего проводилась повторная трансфузия свежезамороженной плазмы. В неврологическом статусе обращали на себя внимание церебральные нарушения (гипотония, гипорефлексия, снижение спонтанной двигательной активности). В общем анализе крови наблюдалось снижение уровня лейкоцитов до 15,5 × 10^9/л. Бактериальный посев крови, посев эндотрахеального аспирата, взятые в первые сутки после рождения, не выявили роста микроорганизмов.

В возрасте 4 сут жизни ребенку проведена экстубация, самостоятельное дыхание оценивалось как эффективное. На осмотре вновь был отмечен эпизод желудочного кровотечения, потребовавший коррекции гипокоагуляции криопреципитатом и свежезамороженной плазмой.

В возрасте 5 сут жизни по поводу состояния ребенка проведена консультация с врачом-гемостазиологом, в результате которой было рекомендовано продолжить лечение основного (врожденного инфекционного) заболевания гемостатической терапией менадиона натрия бисульфитом и факторами свертывания крови II, VII, IX и X в комбинации. Также ребенок был консультирован генетиком. После сбора анамнеза и оценки клинико-инструментальных данных не исключалось наличие наследственных болезней обмена, в том числе митохондриальных заболеваний, поэтому кровь ребенка была направлена на молекулярно-генетическое обследование в ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова». В результате первичного неонатального скрининга ребенок входил в группу риска по фенилкетонурии, в связи с чем ему проводилось определение аминокислот и ацилкарнитинов в сухом пятне крови методом тандемной масс-спектрометрии (ТМС). Было выявлено неспецифическое повышение метионина, фенилаланина и пролина.

На 7-е сут жизни состояние ребенка характеризовалось как средней степени тяжести, клинических признаков кровотечения выявлено не было. Находилась в сознании, на осмотр реагировала эмоциональной и двигательной активностью, наблюдалась гипотония, рефлексы быстро истощались. Кожный покров был субиктеричным, влажным. Дыхание оставалось самостоятельным, без нарушений биомеханики, O_2-зависимости не наблюдалось. Со стороны сердечно-сосудистой системы отклонений не отмечалось. Живот был мягким; энтерально получала 0,9% раствор натрия хлорида, проводилось пробное кормление грудным молоком через зонд. Печень из-под края реберной дуги не выходила. Ребенок был переведен в отделение патологии новорожденных.

На 8-е сут жизни был зарегистрирован эпизод желудочного кровотечения. По результатам коагулограммы повторно отмечалась выраженная гипокоагуляция, поэтому проводилось переливание свежезамороженной плазмы и криопреципитата, уровень тромбоцитов снизился до 47 × 10^9/л. В биохимическом анализе крови обращал на себя внимание выраженный синдром цитолиза и холестаза: повышение щелочной фосфатазы до 2676 Ме/л, ГГТП — до 295,2 Ед/л, сывороточного ферритина — до 1868 мкг/л. В результате повторной консультации с врачом-гемостазиологом нарушения свертываемости крови рассматривались как последствия раннего неонатального сепсиса.

На 9-е сут жизни состояние ребенка было с отрицательной динамикой за счет нарастания угнетения центральной нервной системы, дыхательной и энтеральной недостаточности (выраженное вздутие живота, свежая кровь в желудочном содержимом). При проведении УЗИ брюшной поло-

сти визуализировалась неоднородная свободная жидкость в брюшной полости в большом количестве, стенка кишки двухконтурная до 2,3 мм, гиперэхогенная, выявлены участки пневматоза, перистальтики не было. На рентгенограмме органов брюшной полости в прямой и боковой проекции данных за перфорацию не было. По данным эхокардиографии сократительная способность миокарда расценивалась как удовлетворительная, фракция выброса левого желудочка равнялась 60%, полости правых и левых камер сердца увеличены не были, обнаружено функционирующее овальное окно размером 3 мм, без гемодинамической значимости.

Учитывая клиническую картину, ребенок вновь был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных. В условиях ОРИТН начата искусственная вентиляция легких. В общем анализе крови отмечалось снижение уровня гемоглобина до 84 г/л и уровня тромбоцитов до 31 × 10^9/л, в коагулограмме — гипокоагуляция. С целью восполнения объема циркулирующих эритроцитов, поддержания нормальной кислородотранспортной функции крови была проведена трансфузия эритроцитов. Восполнен дефицит факторов свертывания крови и проведена коррекция тромбоцитопении. Врачом-инфекционистом исключен диагноз «гепатит».

На 10-е сут жизни по результатам телемедицинской консультации с врачом-неонатологом Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» были рекомендованы ротация антибактериальной терапии на ванкомицин и цефоперазон + сульбактам, проведение повторного бактериологического исследования крови. В состав антигеморрагической терапии был добавлен этамзилат. По данным УЗИ брюшной полости количество жидкости между петлями кишечника не нарастало.

В возрасте 11 сут жизни сохранялась тромбоцитопения — 63 × 10^9/л, в связи с чем проведена трансфузия концентрата тромбоцитов. Обращало на себя внимание повышение общего билирубина до 335,5 мкмоль/л, прямой фракции — до 103,9 мкмоль/л. Отмечалось снижение темпа диуреза, нарастание размеров и напряжения живота. При выполнении УЗИ органов брюшной полости наблюдались нарастание количества свободной жидкости в межпетельном пространстве, изменение стенки кишки в виде ее утолщения, определялись участки двухконтурной кишки с пневматозом. Учитывая риск неконтролируемого кровотечения на фоне нарушений гемостаза, от хирургического вмешательства было принято решение воздержаться. По предварительным результатам посева крови, взятого накануне, был выявлен *Staphylococcus hominis*, чувствительный к проводимой антибактериальной терапии.

В возрасте 12 сут жизни у ребенка произошел повторный эпизод продленного кровотечения из места вкола; в результатах гемостазиограммы сохранялась гипокоагуляция; вновь была проведена трансфузия криопреципитата.

Для дальнейшего лечения ребенок перевелся в учреждение уровня 3А для наблюдения хирургом и гематологом. При поступлении были взяты посевы из таких локусов, как кровь, трахея, фекалии. По результатам бактериологического исследования роста микроорганизмов в данных локусах не выявилось.

В возрасте 13 сут жизни по данным проведенной электроэнцефалографии (ЭЭГ) патологической эпилептиформной активности зарегистрировано не было.

В возрасте 14 сут жизни состояние ребенка имело отрицательную динамику за счет возобновления геморрагического синдрома в виде легочного и желудочного кровотечения. Проводились гемостатическая терапия трансфузией тромбоцитов, криопреципитата, свежезамороженной плазмы и коррекция постгеморрагической анемии. Учитывая тяжесть состояния, выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ) не представлялось возможным.

В возрасте 15 сут жизни сохранялся геморрагический синдром, требующий гемостатической терапии. По результатам анализа КОС крови прогрессировал метаболический ацидоз, наблюдалось нарастание лактатемии.

В возрасте 16 сут жизни состояние ребенка оценивалось как крайне тяжелое за счет полиорганной недостаточности, клинической картины шока смешанного генеза. С целью поддержания адекватной гемодинамики к терапии были добавлены вазопрессорные препараты. Ребенок был повторно консультирован генетиком, и по совокупности симптомов не исключался синдром истощения мтДНК, гепатоцеребральная форма.

В возрасте 17 сут жизни на фоне некупируемой полиорганной недостаточности, коагуляционных нарушений наступил летальный исход.

ОБСУЖДЕНИЕ

Синдром истощения мтДНК 3-го типа все чаще встречается в популяции; известно о более чем 100 зарегистрированных пациентах с данным диагнозом. Почти половина из них приходится на случаи из стран Ближнего Востока и Северной Африки [14], однако неспецифическая картина может внести трудности в своевременную диагностику заболевания [15]. Для данного заболевания с манифестацией в периоде новорожденности характерны микроцефалия и низкая масса тела при рождении, что говорит о нарушениях внутриутробного роста, которые и наблюдались у пациента в описываемом клиническом случае. Первыми клиническими симптомами развития заболевания были гипогликемия и метаболический ацидоз, что соответствует наиболее распространенным ранним признакам синдрома истощения мтДНК. Разработанный в перинатальном центре внутренний протокол по гипогликемии у новорожденных позволил своевременно выявить ребенка с высоким риском осложнений в раннем неонатальном периоде. Дети, родившиеся с задержкой внутриутробного развития, имеют меньшие энергетические запасы в виде гликогена печени и жира, что может вызвать гипогликемию [16]. Однако, кроме незрелости к сроку гестации, имеется еще достаточно большое количество состояний неонатального периода, сопровождающихся гипогликемией. Например, развивающийся инфекционный процесс у новорожденного [17].

Наличие у ребенка из данного клинического случая картины полиорганной недостаточности в виде нарушения функции дыхательной и сердечно-сосудистой систем, а также лабораторных изменений (лейкоцитоз, метаболический ацидоз, коагулопатия) не исключало развития раннего неонатального сепсиса. Наиболее опасным осложнением сепсиса является нарушение коагуляции на фоне развивающейся печеночной недостаточности [18], поэтому пристальное внимание уделялось коррекции показателей гемостаза для стабилизации состояния пациента. Данному ребенку на основании клинической и лабораторно-инструментальной картины был выставлен диагноз раннего неонатального сепсиса, в связи с чем он получал антибактериальную терапию. Однако, несмотря на положительную динамику в течении инфекционного процесса, на протяжении всей жизни пациента сохранялись нарушения свертываемости крови, что говорило о стойкой печеночной недостаточности. Помимо данных гемостазиограммы, на нарушения работы печени указывал синдром холестаза:

повышение уровня общего билирубина за счет прямой фракции и ГГТП [19]. Также обращало на себя внимание выраженное повышение уровня сывороточного ферритина, что является дополнительным лабораторным признаком синдрома истощения мтДНК 3-го типа и описывается в литературных источниках [14, 20].

Необходимо отметить, что у пациента практически с рождения имела место церебральная недостаточность, являющаяся одним из ведущих клинических синдромов данного заболевания [21], однако не имеющая высокой специфичности у новорожденных, получающих терапию в отделениях реанимации. Наиболее специфические признаки поражения головного мозга возможно выявить при помощи МРТ [5], но, учитывая тяжесть состояния ребенка, данное исследование проведено не было. Также для уточнения неврологического статуса пациента используется ЭЭГ, так как митохондриальные заболевания могут быть причиной эпилепсии у детей [22]. У данного ребенка по данным ЭЭГ патологической эпилептиформной активности зарегистрировано не было.

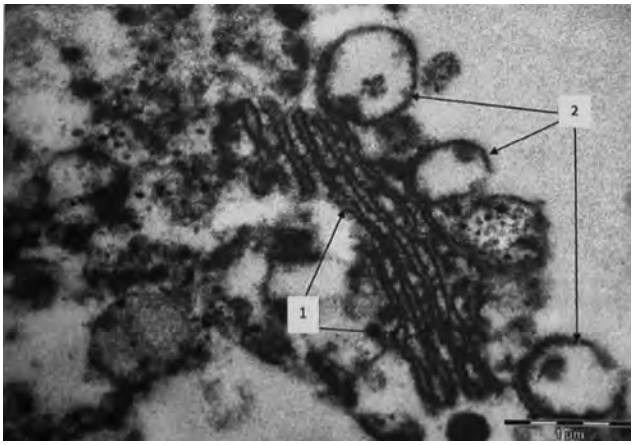
При неоднократном выполнении УЗИ брюшной полости диагностировались признаки нарастания асцита, что также характерно для острой печеночной недостаточности при синдроме истощения мтДНК [12]. Длительно сохраняющийся метаболический ацидоз на фоне снижения маркеров воспаления не исключал нарушений обмена веществ.

Ребенку было проведено молекулярно-генетическое обследование методом массового параллельного панельного секвенирования, которое выявило в экзоне 1 гена *DGUOK* нуклеотидную замену *NM_080916.3:c.130G>A*, *p.*(*Glu44Lys*) в гомозиготном состоянии. Данный вариант описан в международных базах данных по мутациям HGMD (ID CM0910816), ClinVar как патогенный. Также, согласно критериям ACMG, данный вариант нуклеотидной последовательности является патогенным, что приводит к развитию синдрома истощения мтДНК, тип 3 (гепатоцеребральный). Таким образом, сравнивая данные клинической картины, лабораторных данных, данных молекулярно-генетического обследования в онлайн-каталоге «Менделевское наследование у человека» (OMIM), с высокой вероятностью можно предположить наличие у ребенка синдрома истощения мтДНК 3-го типа, гепатоцеребрального. Родителям было рекомендовано проведение подтверждающей диагностики методом прямого автоматического секвенирования по Сенгеру, а также обследование пары с целью выявления гетерозиготного носительства данной мутации. По результатам уточняющей диагностики методом ТМС в рамках расширенного неонатального скрининга было выявлено неспецифическое повышение метионина, фенилаланина и пролина, что исключало такие наследственные болезни обмена, как фенилкетонурия, тирозинемия.

В литературных источниках неоднократно описывается повышение фенилаланина и тирозина как характерный признак синдрома истощения мтДНК 3-го типа [5, 14] при условии нормального уровня сукцинилацетона. Лабораторное определение уровня органических кислот мочи ребенку не проводилось, так как не входит в стандарт обследования в рамках ОМС, и данный метод диагностики должен оплачиваться родителями самостоятельно. Также по данным анализа аутопсийного материала методом электронной микроскопии и гистологического исследования были выявлены следующие изменения в органах-мишенях: в печени — такие неспецифические изменения, как субтотальный некроз, вакуольная и жировая дистрофия гепатоцитов, протоковый и интрацеллюлярный холестаз, в головном мозге — дистрофия нейронов, нарушение гистоархитектоники, слабая дифференцировка слоев коры. При электронной микроскопии ткани печени и межреберных мышц обращали на себя внимание специфические ультраструктурные изменения митохондрий, а именно единичные митохондрии небольших размеров, деструкция крист, просветление митохондриального матрикса, разрывы внешней мембраны (рис. 2, 3), что характерно для синдрома истощения мтДНК [23].

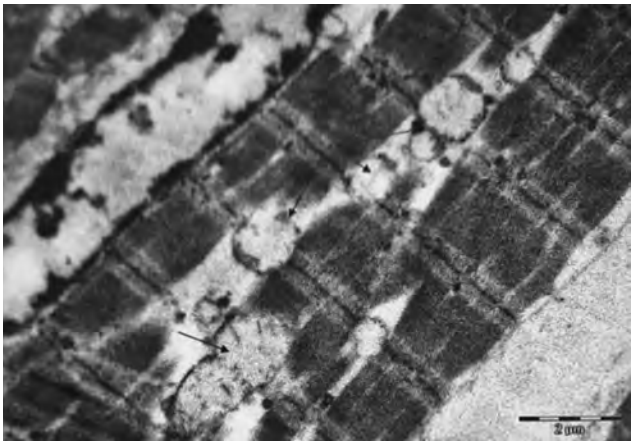
В одноцентровом исследовании больницы Лондона проведен ретроспективный анализ медицинских карт 24 пациентов с синдромом истощения мтДНК [4]. Как и в данном клиническом случае, кровнородственные родители наблюдались у 50% детей. У 7 пациентов была выявлена мутация в гене *DGUOK*. Основные клинические, лабораторно-инструментальные, морфологические критерии постановки диагноза приведены в табл. 2. В описанном клиническом случае также одним из ведущих клинических синдромов заболевания была печеночная недостаточность, неврологическая симптоматика в виде гипотонии, а при получении данных электронной микроскопии отмечалось увеличение

Рис. 2. Фрагмент цитоплазмы гепатоцита. Эндоплазматическая сеть (1), митохондрии, деструкция крист, разрывы внешней мембраны (2). ×22000
Fig. 2. Fragment of the cytoplasm of a hepatocyte. Endoplasmic reticulum (1), mitochondria, destruction of crysts, ruptures of the outer membrane (2). ×22000



Источник: фото предоставлены Я.М. Крохалевой, С.В. Пичуговой.
Source: photos provided by Y.M. Krokhaleva, S.V. Pichugova.

Рис. 3. Фрагмент мышечного волокна. Набухание митохондрий, деструкция крист, просветление митохондриального матрикса. ×7100
Fig. 3. Fragment of a muscle fiber. Swelling of mitochondria, destruction of crysts, enlightenment of the mitochondrial matrix. ×7100



Источник: фото предоставлены Я.М. Крохалевой, С.В. Пичуговой.
Source: photos provided by Y.M. Krokhaleva, S.V. Pichugova.

Таблица 2. Основные клинические, лабораторно-инструментальные, морфологические критерии синдрома истощения мтДНК, вызванного мутациями в гене *DGUOK* [4]
Table 2. Main clinical, laboratory-instrumental, morphological criteria for mtDNA depletion syndrome caused by mutations in the *DGUOK* gene [4]

Пол	муж	муж	жен	жен	жен	муж	муж
Возраст начала заболевания (день от рождения)	20	12	12	2	12	14	7
Основной клинический симптом	Холестаз, рост трансаминаз	Острая печеночная недостаточность	Острая печеночная недостаточность	Острая печеночная недостаточность	Острая печеночная недостаточность	Острая печеночная недостаточность	Острая печеночная недостаточность
Возраст начала нарушений в печени (день от рождения)	–	12	12	2	12	14	30
Гистология и электронная микроскопия	Печень: стеатоз, умеренный фиброз	Мышцы: легкая атрофия 2-го типа, нарушений митохондрий нет	Печень: лобулярный гепатит	Печень: холестаз, стеатоз, митохондрии увеличены, нарушение крист	Не делали	Мышцы: без патологии	Не делали
Лактат, пиковое значение, ммоль/л	2	8,1	4	4	9	14,9	5,9
Общий билирубин / прямой билирубин, мкмоль/л	11/5	193/57	150/80	58/70	431/343	307/237	200/96
АСТ, ЕД/л	91	155	831	322	189	350	100
Неврологическое поражение	Отсутствует	Нарушение зрения, задержка развития	Задержка развития, гипотония	Отсутствует	Рвота, вялость	Гипотония, нистагм	Отсутствует
МРТ головного мозга	Не делали	Изменение сигнала в левом полушарии	Норма	Не делали	Гидроцефалия, ишемия	Норма	Норма
Мутация в геноме	Компаунд-гетерозигота: *c.444-3C>G* *c.592-26A>G*	Гомозигота: *c.677dup* *p.His226fs*	Гомозигота: *c.505_508del* *p.Tyr169fs*	Компаунд-гетерозигота: *c.142G>C* *p.Ala48Pro* *c.763G>T* *p.Asp255Tyr*	Компаунд-гетерозигота: *c.591G>A* *c.757_759del* *p.Asn253del*	Гомозигота: *c.763_766dup* *p.Phe256*	Гомозигота: *c.130G>A* *p.(Glu44Lys)*
Исход	Смерть в 136 мес	Смерть в 5 мес	Смерть в 4 мес	Смерть в 8 мес	Смерть в 1 мес	Смерть в 8 мес	Смерть в 9 мес

Примечание. АСТ — аспартатаминотрансфераза; МРТ — магнитно-резонансная терапия.
Note. AAT (ACT) — aspartate aminotransferase; MRT (MPT) — magnetic resonance therapy.

митохондрий и нарушение крист. Патогенетического лечения заболевания на данный момент не существует.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Длительно сохраняющийся метаболический ацидоз при исключении наиболее распространенных причин такого состояния у новорожденных требует инициировать проведение молекулярно-генетического обследования на наличие митохондриальных заболеваний, в том числе синдрома истощения мтДНК. Неспецифическая клиническая и лабораторная картина у новорожденных приводит к более продолжительному периоду до постановки корректного диагноза. На данный момент в мире летальность детей с таким заболеванием без трансплантации печени достигает 100%. Точно установленный диагноз синдрома истощения мтДНК у ребенка дает родителям возможность дальнейшего более тщательного пренатального консультирования и планирования следующей беременности.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От законного представителя ребенка получено информированное добровольное согласие на использование клинических данных пациента в научных целях.

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Авторы выражают признательность О.Т. Кабдрахмановой, Р.Ф. Мухаметшину за предоставление дополнительной информации о пациенте.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

Н.В. Калякова
https://orcid.org/0000-0002-0399-9484
Е.В. Шестак
https://orcid.org/0000-0003-3445-2956
Я.М. Крохалева
https://orcid.org/0009-0003-3576-2427

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Spinazzola A. Mitochondrial DNA mutations and depletion in pediatric medicine. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2011;16(4):190–196. doi: https://doi.org/10.1016/j.siny.2011.04.011
2. Schaefer AM, McFarland R, Blakely EL, et al. Prevalence of mitochondrial DNA disease in adults. *Ann Neurol.* 2008;63(1):35–39. doi: https://doi.org/10.1002/ana.21217
3. Richardson J, Irving L, Hyslop LA, et al. Concise reviews: Assisted reproductive technologies to prevent transmission of mitochondrial DNA disease. *Stem Cells*. 2015;33(3):639–645. doi: https://doi.org/10.1002/stem.1887
4. Vara R, Pinon M, Fratter C, et al. Hepatic presentations of mitochondrial DNA depletion syndrome in children: A single tertiary liver centre experience. *J Inherit Metab Dis*. 2023;46(4):634–648. doi: https://doi.org/10.1002/jimd.12633
5. El-Hattab AW, Craigen WJ, Scaglia F. Mitochondrial DNA maintenance defects. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2017;1863(6):1539–1555. doi: https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2017.02.017
6. Shimura M, Kuranobu N, Ogawa-Tominaga M, et al. Clinical and molecular basis of hepatocerebral mitochondrial DNA depletion syndrome in Japan: Evaluation of outcomes after liver transplantation. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):169. doi: https://doi.org/10.1186/s13023-020-01441-5
7. El-Hattab AW, Wang J, Dai H, et al. MPV17-related mitochondrial DNA maintenance defect: New cases and review of clinical, biochemical, and molecular aspects. *Hum Mutat*. 2018;39(4):461–470. doi: https://doi.org/10.1002/humu.23387
8. Ylikallio E, Suomalainen A. Mechanisms of mitochondrial diseases. *Ann Med*. 2012;44(1):41–59. doi: https://doi.org/10.3109/07853890.2011.598547
9. Suomalainen A, Isohanni P. Mitochondrial DNA depletion syndromes — Many genes, common mechanisms. *Neuromuscul Disord.* 2010;20(7):429–437. doi: https://doi.org/10.1016/j.nmd.2010.03.017
10. Abduljalil R, Ben Turkia H, Fakhroo A, Skrypnyk C. Fulminant Neonatal Liver Failure in MPV 17-Related Mitochondrial DNA Depletion Syndrome. *Case Reports Hepatol.* 2023;2023:1–4. doi: https://doi.org/10.1155/2023/4514552
11. Dimmock DP, Zhang Q, Dionisi-Vici C, et al. Clinical and molecular features of mitochondrial DNA depletion due to mutations in deoxyguanosine kinase. *Hum Mutat*. 2008;29(2):330–331. doi: https://doi.org/10.1002/humu.9519
12. Hassan S, Mahmoud A, Mohammed TO, Mohammad S. Pediatric liver transplantation from a living donor in mitochondrial disease: Good outcomes in DGUOK deficiency? *Pediatr Transplant*. 2020;24(4):e13714. doi: https://doi.org/10.1111/petr.13714
13. Squires RH, Ng V, Romero R, et al. Evaluation of the pediatric patient for liver transplantation: 2014 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American Society of Transplantation and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59(1):112–131. doi: https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000431
14. Majdalani M, Yazbeck N, El Harake L, et al. Mitochondrial depletion syndrome type 3: the Lebanese variant. *Front Genet.* 2023;14:1215083. doi: https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1215083
15. Al-Hussaini A, Faqeih E, El-Hattab AW, et al. Clinical and molecular characteristics of mitochondrial DNA depletion syndrome associated with neonatal cholestasis and liver failure. *J Pediatr.* 2014;164(3):553–559.e1–e2. doi: https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.10.082
16. Adamkin DH, Papile LA, Baley JE, et al. Clinical report — Postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants. *Pediatrics.* 2011;127(3):575–579. doi: https://doi.org/10.1542/peds.2010-3851
17. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet.* 2017;390(10104):1770–1780. doi: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31002-4
18. Beyer D, Hoff J, Sommerfeld O, et al. The liver in sepsis: molecular mechanism of liver failure and their potential for clinical translation. *Mol Med.* 2022;28(1):84. doi: https://doi.org/10.1186/s10020-022-00510-8
19. Molleston JP, Sokol RJ, Karnsakul W, et al. Evaluation of the child with suspected mitochondrial liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;57(3):269–276. doi: https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31829ef67a
20. Hanchard NA, Shchelochkov OA, Roy A, et al. Deoxyguanosine kinase deficiency presenting as neonatal hemochromatosis. *Mol Genet Metab.* 2011;103(3):262–267. doi: https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2011.03.006
21. Guo J, Duan L, He X, et al. A Combined Model of Human iPSC-Derived Liver Organoids and Hepatocytes Reveals Ferroptosis in DGUOK Mutant mtDNA Depletion Syndrome. *Adv Sci (Weinh).* 2021;8(10):2004680. doi: https://doi.org/10.1002/advs.202004680
22. Mameniškienė R, Wolf P. Epilepsia partialis continua: A review. *Seizure*. 2017;44:74–80. doi: https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.10.010
23. Labarthe F, Dobbelaere D, Devisme L, et al. Clinical, biochemical and morphological features of hepatocerebral syndrome with mitochondrial DNA depletion due to deoxyguanosine kinase deficiency. *J Hepatol.* 2005;43(2):333–341. doi: https://doi.org/10.1016/j.jhep.2005.03.023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Калякова Наталья Владимировна [***Natalya V. Kalyakova***, MD]; **адрес:** 620066, г. Екатеринбург, ул. Комвузовская, 3 [**address:** 3, Komvuzovskaya Str., Yekaterinburg, 620066, Russian Federation]; **телефон:** +7 (343) 374-51-27, +7 (961) 765-52-98; **e-mail:** nata.kalyakova@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 1538-6742

Шестак Евгений Вячеславович, к.м.н. [***Evgenii V. Shestak***, MD, PhD]; **e-mail:** shestakev@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 1337-149

Крохалева Ярослава Михайловна [***Yaroslava M. Krohaleva***, MD]; **e-mail:** Yakobeleva@ya.ru