

**А.В. Кияев<sup>1,2</sup>, К.А. Александров<sup>2</sup>, И.Г. Гайсин<sup>1</sup>,  
Л.Г. Черных<sup>1</sup>, Н.В. Никитина<sup>3</sup>, Н.П. Королева<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Областная детская клиническая больница №1, Екатеринбург

<sup>2</sup> Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург

<sup>3</sup> Свердловский областной центр планирования семьи и репродукции

## Лактатацидоз – ключевой критерий в диагностике синдрома Кернса–Сейра у ребенка 17 лет

**Ключевые слова:** синдром Кернса–Сейра, дети.

**Контактная информация:** Кияев Алексей Васильевич, д.м.н.

E-mail: thyroend@mail.ru

© Коллектив авторов, 2010

**В** течение последних 20 лет в медицине интенсивно развивается так называемое «метаболическое» направление, ставящее своей целью теоретический и прикладной анализ наследственных болезней обмена веществ. Считается, что в структуре этих болезней доля митохондриальных заболеваний составляет около 20% (дефекты дыхательной цепи митохондрий – 12%, дефекты митохондриального β-окисления – 8%) [1].

Митохондриальные болезни (МБ) – гетерогенная группа наследственных заболеваний, обусловленных генетическими, биохимическими и структурно-функциональными дефектами митохондрий с нарушением тканевого дыхания [1, 2]. Число описаний МБ растет с каждым годом. По последним данным, совокупная частота наследственных болезней, связанных с мутациями митохондриальной ДНК (мтДНК), достаточно широко варьирует и может составлять от 1:5000–10000 до 4:100000 новорожденных [2]. Поздняя диагностика МБ обусловлена

гетерогенностью и неспецифичностью клинических проявлений. Нарушения со стороны эндокринной системы при МБ могут быть представлены дефицитом гормона роста, гипогонадизмом, сахарным диабетом, гипопаратиреозом, нарушениями адреналового обмена. Нет точных данных о распространенности сахарного диабета при МБ, а частота выявления зависит от конкретного синдрома. Трудность диагностики митохондриального диабета заключается в несоответствии клинических проявлений и лабораторных данных [3].

Учитывая вышесказанное, нам показалось интересным представить случай синдрома Кернса–Сейра, диагностированный у ребенка в 17-летнем возрасте.

### Описание случая

Ребенок впервые консультирован эндокринологом по поводу отставания в росте в возрасте 3 лет. С 6 лет отмечали прогрессирующее отставание в физическом развитии (SDS роста – 2,9). Взят на

A.V. KIYAEV, K.A. ALEKSANDROV, I.G. GAISIN, L.G. CHERNYKH, N.V. NIKITINA, N.P. KOROLEVA

## Lactacidemia - a key clue to diagnosis of Kearns-Sayre syndrome in a 17-year-old child

Key words: Kearns-Sayre syndrome: children.

учет эндокринологом с диагнозом: соматогенная задержка физического развития, гипохромная анемия, миотонический синдром, задержка психомоторного развития.

В 10 лет у ребенка была обнаружена нейросенсорная тугоухость I степени. Появились жалобы на непереносимость физических нагрузок. В 11 лет отмечено прогрессирующее ухудшение зрения и слуха. К 12 годам ребенок значительно отстал в физическом развитии (SDS роста – 3,5). Консультирован генетиком: синдром Нунан; данных за митохондриальную патологию нет. В 13 лет, по данным ЭКГ, определялась блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса. В 14 лет обнаружена атрофия зрительного нерва и птоз II степени обоих глаз. При неврологическом исследовании установлена кортикальная атрофия I степени и задержка психо-речевого развития, миопатический синдром. В 15 лет неврологическая симптоматика сохраняется, отмечается прогрессирующее течение нейросенсорной тугоухости (III степень).

При диспансерном наблюдении у кардиолога в динамике появились жалобы на обморочные состояния. На ЭКГ были выявлены прогрессирующие изменения со стороны проводящей системы сердца с развитием полной атриовентрикулярной блокады. В этом же году произошла остановка сердца, в неотложном порядке установлен кардиостимулятор. В 16 лет был госпитализирован в эндокринологическое отделение для исключения дефицита гормона роста. По результатам стимуляционной пробы с Клофелином (0,39 – 1,52 – 0,98 – 0,41 – 0,38 нг/мл) установлена соматотропная недостаточность. Назначен гормон роста в суточной дозе 0,03 мг/кг. Учитывая прогрессирование неврологической симптоматики и нарушений со стороны проводящей системы сердца, высказано предположение о митохондриальной болезни, однако диагноз не был подтвержден.

В 17 лет при плановом обследовании обнаружена гипергликемия от 7 до 11 ммоль/л. При этом каких-либо диабетических жалоб не было. Госпитализирован в эндокринологическое отделение с диагнозом: сахарный диабет лекарственного происхождения? Соматотропная недостаточность. При поступлении проведено обследование: гликемия в течение суток – от 7,9 до 10,6 ммоль/л; С-пептид – 0,91 нг/мл (норма 0,5–3,2 нг/мл); ИРИ – 4,11 мМЕ/л (норма 2,0–25,0 мМЕ/л). Принято решение о назначении метформина в суточной дозе 1000 мг на фоне диетотерапии. На 3-и сутки проводимой терапии у ребенка наступило ухудшение состояния (шумное, учащенное дыхание, головокружение, обморочные состояния, артериальная гипотония). На основании клинических проявлений был заподозрен и подтвержден лактатацидоз. Показатели  $pH$  – 7,12;  $BE$  – 26 ммоль/л; лактат – 12,6

ммоль/л (норма 1,0–1,7 ммоль/л). Развитие лактатацидоза позволило переоценить комплекс имевшихся у больного разнообразных клинических проявлений и заподозрить митохондриальное заболевание: MELAS-синдром? Синдром Кернса–Сейра? После проведения интенсивной терапии и назначения метаболической терапии (L-карнитина гидрохлорид) состояние ребенка стабилизировалось. В результате молекулярно-генетического исследования установлена делеция мтДНК размером 4977 пар нуклеотидов, которая характерна для синдрома Кернса–Сейра.

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В доступной литературе нам удалось найти описание лишь одного случая сочетания синдрома Кернса–Сейра (КСС) и сахарного диабета (СД), причём СД стал первым проявлением заболевания, а нарушения со стороны проводящей системы сердца были минимальны [3]. Вместе с тем, по литературным данным, частота развития сахарного диабета при КСС достигает 10%, а в половине случаев имеется инсулинопотребность [4]. Интересен и тот факт, что СД при КСС чаще всего протекает бессимптомно. Описаны случаи развития сахарного диабета и при других формах МБ. Считается, что достаточно часто СД встречается при синдромах MELAS и Пирсона (ПС).

По мнению зарубежных авторов, развитие сахарного диабета при МБ носит вторичный характер [5], а в его патогенезе основную роль играют нарушения процессов окислительного фосфорилирования и внутриклеточного производства АТФ [6]. Митохондриальная дисфункция приводит к снижению выработки инсулина  $\beta$ -клетками, так как этот процесс обусловлен работой  $K^+$ АТФ-каналов. Нормальные значения С-пептида и ИРИ в нашем случае свидетельствуют о сохранении остаточной секреторной функции поджелудочной железы, а наличие гипергликемии – о  $\beta$ -клеточной дисфункции.

Учитывая схожесть клинических проявлений при различных вариантах МБ, основное место в дифференциальной диагностике отводят молекулярно-генетическому исследованию. В нашем случае была обнаружена крупная делеция мтДНК, характерная для КСС. Отсутствие мутации участка А3243G исключает синдром MELAS. Существует предположение, что КСС и ПС – различные фенотипические проявления одного и того же дефекта мтДНК [7, 8]. Основной дифференциально-клинический признак при КСС, в отличие от синдрома MELAS, – полное поражение сетчатки, включая периферию [3]. Степень выраженности и вариабельность клинических проявлений зависят от содержания мутантной

мтДНК в тканях (гетероплазии) [1, 2, 7, 8]. Кроме того, прогноз и тяжесть КСС зависят от возраста манифестации первых признаков болезни: чем раньше возникает болезнь, тем неблагоприятней прогноз.

Клинические проявления со стороны органов и систем у нашего пациента включали все типичные для КСС симптомы [4, 7]. Поражения проводящей системы сердца носили непрерывно прогрессирующий характер – начиная с дистальной блокады ножек пучка Гиса с распространением на АВ-узел и развитием полной АВ-блокады. Возникновение полной АВ-блокады привело к выраженному снижению сократимости миокарда с развитием брадикардии и синкопальных состояний. У данного пациента полная АВ-блокада сформировалась в течение трех лет. Со стороны глаз были отмечены нарушения в виде протоза, офтальмоплегии и дегенерации сетчатки, которые также непрерывно прогрессировали. Неврологическая симптоматика проявлялась в виде миопатического синдрома и нарушений когнитивной функции. Все это подтверждает предположение о взаимозависимости тяжести проявлений и возраста пациента.

Кроме СД, при КСС встречаются другие эндокринные нарушения: соматотропная недостаточность (37%), гипогонадизм (20%), гипопаратиреоз (7–8%), заболевания щитовидной железы (3%) [9]. Описан один случай сочетания КСС и хронической надпочечниковой недостаточности [10]. У нашего пациента в результате проведения стимуляционных проб была верифицирована соматотропная недостаточность (SDS роста –5,5; отставание костного возраста на 4 года; темпы роста менее 4 см в год).

## ВЫВОДЫ

Развитие лактатацидоза как недостающего «диагностического звена» позволило объединить имеющиеся у ребенка клинические проявления со стороны различных органов в единую нозологическую форму – синдром Кернса–Сейра.

## Литература

1. Захарова Е.Ю., Повалко Н.Б., Цыганкова П.Г. Особенности ДНК-диагностики болезней дыхательной цепи митохондрий // Медицинская генетика, 2007, №5, с. 38–43.
2. Lynette Gillis M.D. Diagnosis and management of mitochondrial diseases. *Pediatr Clin North Am* 2000; 49 (1): 203–19.
3. Laloi-Michelin M., Viralli M., Jardel C., et al. Kearns Sayre syndrome: an unusual form mitochondrial diabetes. *Diab Metab* 2006; 32: 182–6.

4. Marin-Garcia J., Goldenthal M.J., Flores-Sarnat L., Sarnat H.B. Severe mitochondrial cytopathy with complete A-V block, PEO, and mtDNA deletions. *Pediatr Neurol* 2002; 2: 213–6.
5. Poulton J., O'Rahilly S., Morten K.J., Clarke A. Mitochondrial DNA, diabetes and pancreatic pathology in Kearns-Sayre syndrom. *Diabetologia* 1995; 38: 868–71.
6. Ashcroft E., Ashcroft S. Mechanism of insulin secretion. In: Ashcroft E., Ashcroft S., editors. *Insulin: molecular biology to pathology*. Oxford: Oxford University Press. 1992. p. 97–150.
7. Kearns T.P., Sayre G.P. Retinitis pigmentosa, external ophthalmoplegia and complete heart block. *Arch Ophthalmol* 1958; 60: 280–9.
8. Пузырев В.П., Степанов В.А. Патологическая анатомия генома человека. – Наука. Сибирское предприятие РАН, 1997, с. 114–116.
9. Harvey J.N., Barnett D. Endocrine dysfunction in Kearns-Sayre syndrome. *Clin Endocrinol* 1992; 37: 97–103.
10. Boles R.G., Roe T., Senadheera D., Mahnovski V., Wong L.J. Mitochondrial DNA deletion with Kearns Sayre syndrome in a child with Addison disease. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 643–7.