

УДК 616.153-053.2-036.23

Панченко А.С., Максимова О.Г., Левченко Н.В.,
Панова М.С., Петрухина И.И., Батаева Е.П.

ПРОБЛЕМА ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА ПИРСОНА С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВЕТВОРЕНИЯ

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Читинская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации*

Резюме. В статье представлен современный обзор литературы, касающийся крайне редкого заболевания у детей – синдрома Пирсона, который проявляется с рождения трансфузионно зависимой анемией, умеренной тромбоцитопенией, лактат-ацидозом. Обзор проиллюстрирован клиническим примером.

Ключевые слова: синдром Пирсона, митохондриопатии, дети, угнетение кроветворения.

*Panchenko A. S., Maksimova O. G., Levchenko N. V.,
Panova M. S., Petrukhina I. I., Bataeva E. P.*

THE PROBLEM OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF PEARSON'S SYNDROME WITH DISEASES OF THE HEMATOPOIESIS SYSTEM

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Summary. The article presents a clinical review of an extremely rare children's disease - Pearson syndrome, which manifests itself from the child's birth by transfusion-dependent anemia, mild thrombocytopenia, lactic acidosis. The review is illustrated with a clinical example.

Key words: Pearson's syndrome, mitochondriopathy, children, oppression of hematopoiesis.

Синдром Пирсона является одним из видов так называемых митохондриальных болезней. Митохондриальные болезни (МБ) – группа наследственных заболеваний, связанных с дефектами функционирования митохондрий, приводящими к нарушению энергетического метаболизма в клетках. Клинически патология характеризуется преимущественным поражением нервной и мышечной системы. МБ являются существенной проблемой в педиатрии, в значительной степени обуславливая детскую заболеваемость, инвалидность и смертность. Термином «митохондриальные болезни» обозначают расстройства функционирования электронно-транспортной цепи и окислительного фосфорилирования. Первоначально болезни данной группы рассматривались как редкие. В настоящее время по данным разных авторов частота заболеваний составляет 1 : 5000 – 1 : 10000 населения [1–4].

Функции митохондрий контролируются как ядерной (ядДНК), так и митохондриальной ДНК (мтДНК). Последняя кодирует рибосомальную и транспортную РНК, а также субъединицы электронной дыхательной цепи. В каждой клетке содержатся сотни копий мтДНК, так как каждая митохондрия включает в себя несколько (от 2 до 10) идентичных копий ДНК, а в каждой клетке содержится множество митохондрий. Мутация может возникать во всех копиях мтДНК в клетке – такое состояние называется гомоплазмией. Если только часть копий мтДНК несёт патологическую последовательность, то такое состояние обозначают гетероплазмией. Клинические проявления возникают в том случае, когда уровень гетероплазмии достигает порогового, зависящего от тяжести мутации и устойчивости ткани к повреждённому энергетическому метаболизму [5]. МтДНК наследуется исключительно по материнской линии, так как после оплодотворения мтДНК сперматозоида лизируется. Именно материнская яйцеклетка служит источником митохондрий для организма ребёнка [1].

Выделяют ряд классических митохондриальных синдромов, общая характеристика которых представлена в таблице 1 [5, 6]. При синдромах Пирсона, Кернса-Сейра, MERRF, NARP, MELAS выявляется изолированная мутация в мтДНК, в остальных случаях участвуют гены яДНК.

Таблица 1

Основные митохондральные синдромы

Синдромы	Клиническая картина	Генетический дефект
PEO (Progressive external ophtalmoplegia) – ПНО (прогрессирующая наружная офтальмоплегия)	Прогрессирующая офтальмоплегия, птоз	Делеция мтДНК, мутация гена <i>POLG1</i>
Kearns-Sayresyndrome (Синдром Кернса-Сейра)	Манифестация до 20 лет, офтальмоплегия, пигментная ретинопатия, атаксия, АВ-блокада, повышение белка в ликворе более 1 г/л	Делеция / дупликация мтДНК
Pearson syndrome (синдром Пирсона)	Сидеробластная анемия, панкреатическая дисфункция	Делеция/ дупликация мтДНК
MELA Ssyndrome (Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes) (митохондриальная энцефалопатия, лактат-ацидоз, инсультподобные состояния)	Митохондриальная энцефалопатия, лактат-ацидоз, инсультподобные состояния; другие клинические проявления: сахарный диабет, глухота, кардиомиопатия	80% - m.324A>G, 20% - другие мтДНК мутации
MERRF syndrome (Myoclonic Epilepsy and myopathy with Ragged Red Fibres) (миоклоническая эпилепсия и миопатия с рваными красными волокнами)	Миоклоническая эпилепсия и миопатия с рваными красными волокнами, кардиомиопатия, деменция, глухота, типична манифестация во взрослом состоянии	m.8344A>G, мутация мтДНК
Alpers syndrome (синдром Алперса)	Умеренное отставание в умственном развитии, взрывное начало некупируемых судорог, церебральная атрофия, печёночная недостаточность	Мутация гена <i>POLG1</i>
Leigh syndrome (синдром Лея)	Манифестация с мышечной гипотонии или задержки психического развития, обычно в возрасте 2 лет; постепенное прогрессирование приводит к дистонии, нарушению стволовых функций	Мутация гена <i>SURF1</i> , комплекса I или пируватдегидрогеназы
Barth syndrome (синдром Барта)	X-сцепленная кардиомиопатия, миопатия скелетной мускулатуры, нейтропения, задержка роста	Мутация в гене <i>Tafazzin</i>
NARP syndrome (Neurogenic muscle weakness, Ataxia and Retinitis Pigmentosa) (нейрогенная мышечная слабость, атаксия, пигментная ретинопатия)	Мышечная слабость, атаксия, пигментная ретинопатия	m.8993T>G, мутация мтДНК

Примечание: гены *POLG1*, *SURF1*, *Tafazzin* располагаются на яДНК

Синдром Пирсона (СП) – мультисистемное заболевание с преобладающим вовлечением кроветворения, поджелудочной железы (ПЖ) и печени, развивающееся вследствие дефекта мтДНК. Симптомы данного заболевания были впервые описаны в 1979 г. проф. Говардом Пирсоном (H.A. Pearson), и включали в себя рефрактерную сидеробластную анемию, вакуолизацию клеток гемопоэтических предшественниц в костном мозге, экзокринную дисфункцию ПЖ, с ранним дебютом заболевания в возрасте до 1 года [7]. Только через 10 лет у пациентов с подобным симптомокомплексом выявили молекулярно-генетический дефект в виде крупной делеции в геноме митохондрий, что позволило отнести данное заболевание к митохондриопатиям [8].

Как правило, поражаются различные органы и системы, причём, с течением времени болезнь прогрессирует с вовлечением всё большего числа систем. Почечные проявления включают в себя тубулопатию и аминоацидурию (с развитием синдрома де Тони-Дебре-Фанкони) [9]. Поражение печени встречается в виде гепатомегалии, холестаза, жировой дистрофии печени, синдрома цитолиза. Часто наблюдается фиброз ПЖ, проявляющийся мальаб-

сорбцией, стеатореей и нарушением толерантности к глюкозе вплоть до инсулинозависимого сахарного диабета [10].

С возрастом СП приобретает черты другой митохондриопатии – синдрома Кернса-Сейра, при котором наблюдается задержка физического развития, офтальмоплегия, атаксия, пигментная ретинопатия, нарушение ритма сердца и миопатия. Гематологические проявления при подобном синдроме не выражены [11].

При СП могут быть неврологические расстройства в виде мышечной гипотонии, задержки развития, атаксии, повышении содержания белка в ликворе, иногда может развиваться подострая некротизирующая энцефалопатия [12, 13]. Неврологические проявления при СП сходны с синдромом Лея [14].

Для СП характерно обнаружение в костном мозге вакуолизированных гранул в эритроидных предшественниках и кольцевидных сидеробластов после окраски берлинской лазурью, что может являться специфическим маркером данного заболевания. В периферической крови больных наблюдается макроцитарная анемия, может быть нейтропения и/или тромбоцитопения. Эти изменения очень часто сопровождаются повышением содержания лактата и гиперлактатацидозом [15].

Диагностика СП сложна из-за редкой встречаемости и разнообразия клинических проявлений. Часто клинические проявления заболевания начинаются с анемии, что приводит к ошибочным диагнозам железодефицитной, В₁₂-фолиеводефицитной, апластической анемии. СП можно заподозрить на основании совокупности следующих проявлений: макроцитарная анемия, ретикулоцитопения, возможно нейтропения и/или тромбоцитопения, нормальное содержание витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, повышение ферритина, нормальное или повышенное содержание железа в сыворотке крови, эпизоды необъяснимой многократной рвоты и/или инсультоподобные эпизоды. При рождении обычно дети с СП имеют средние антропометрические показатели, до года не отстают в физическом и психомоторном развитии.

Сотрудниками ДГОИ им. Д. Рогачёва и РНИМУ им. Н.И. Пирогова на основании данных литературы и собственных наблюдений разработаны диагностические критерии СП [5].

Диагностические критерии СП.

А. Основные:

- лактат-ацидоз (наиболее информативно определение лактата в ликворе);
- макроцитарная анемия с неадекватно низким содержанием ретикулоцитов /панцитопения;
- перегрузка железом (повышение содержания железа, ферритина в сыворотке крови);
- характерная вакуолизация цитоплазмы миелоидных и эритроидных предшественников;
- кольцевидные сидеробласты в костном мозге (после окраски берлинской лазурью);
- крупная делеция и дупликация мтДНК (выделение ДНК из лейкоцитов).

Б. Дополнительные:

- поражение печени (гепатомегалия, синдром цитолиза – повышение АЛТ, АСТ, ЩФ);
- спленомегалия;
- дисфункция и/или атрофия ПЖ (хроническая диарея, мальабсорбция, стеаторея, нарушение толерантности к глюкозе);
- неврологические расстройства (мышечная гипотония, задержка развития, атаксия, подострая некротизирующая энцефалопатия, инсультоподобные эпизоды);
- тубулопатия (глюкозурия, фосфатурия, аминоацидурия);
- эндокринные нарушения (сахарный диабет, гипотиреоз, гипопаратиреоз, дефицит гормона роста).

Для постановки диагноза СП необходимым условием является наличие 5 критериев основной группы или 3 критериев основной группы в сочетании с 3 критериями дополнительной группы. Выявление поражения мтДНК подтверждает диагноз СП.

Пренатальная диагностика СП не информативна, так как большинство случаев болезни возникает спорадически.

Терапия в настоящее время исключительно симптоматическая. Для облегчения состояния пациентов используется комплексное лечение, позволяющее повысить качество и продолжительность жизни больных. С целью стимуляции переноса электронов в дыхательной цепи митохондрий и обеспечения образования АТФ в клетках, оказания антиоксидантного и антигипоксанта действия применяют коэнзим Q₁₀ (убихинон, убидекаренон, кудевит). Препарат назначается детям в дозе 4,5 мг/кг/с на длительный срок 6–12 мес. Компонентами терапии служат препараты левокарнитин, витамин Е, рибофлавин, никотинамид, Димефосфон. При повышении уровня сывороточного ферритина используется хелаторная терапия препаратом деферазирокс в дозе 10–12 мг/кг/с. По показаниям проводится трансфузия компонентов крови, стимуляция гранулоцитопоза препаратами гранулоцитарного колоние-стимулирующего фактора. С целью коррекции недостаточности экзокринной и эндокринной функции поджелудочной железы применяют ферменты (Креон), инсулин [1, 5, 17].

Прогноз при СП неблагоприятный. Продолжительность жизни пациентов, как правило, не превышает 2 лет вследствие неконтролируемого лактат-ацидоза. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток не приводит к излечению, так как заболевание мультисистемное и не устраняет основной причины, приводящей к смерти больного.

Клиническое наблюдение. Девочка В., родилась от 1 беременности, 1 оперативных родов на сроке 40 недель, в перинатальном центре Забайкальского края г. Чита. Матери 40 лет. Родная сестра отца страдает хроническим миелоидным лейкозом. У матери во время беременности диагностированы гестационный пиелонефрит, многоводие, острое респираторное заболевание с высокой лихорадкой. Стационарное лечение во время беременности не получала. Вес ребёнка при рождении – 2540, рост – 49 см, окружность головы – 33 см, груди – 31 см. В роддоме не вакцинирована. Осуществлены неонатальный, аудиологический скрининги. С 1 суток у девочки отмечались нарастание дыхательных нарушений, кислородозависимость, снижение глюкозы менее 1,0 ммоль/л. Поступила в отделение реанимации и интенсивной терапии с диагнозом: Неонатальная гипогликемия. Некомпенсированный ацидоз. Риск реализации ВУИ. Получала ИВЛ, 2% раствор гидроксикарбоната натрия, инфузионную терапию. С первых дней жизни анемия (гемоглобин – 115 г/л), умеренная тромбоцитопения ($70\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$). В возрасте 6 суток диагностирована неонатальная пневмония, назначена антибактериальная терапия. С рождения у больной наблюдался неустойчивый стул. Диарея расценена проявлением дисбиоза кишечника на фоне антибиотикотерапии. В возрасте 15 суток девочка переведена в отделение патологии новорождённых Краевой детской клинической больницы с диагнозом: Маловесный к сроку гестации. Реконвалесцент неонатальной пневмонии. Анемия средней степени тяжести, тромбоцитопения. Гликогеноз. В динамике анемия прогрессировала до тяжелой степени тяжести, сохранялась тромбоцитопения на уровне $65\text{--}70 \times 10^9/\text{л}$. Выставлен рабочий диагноз: Анемия тяжёлой степени неуточнённой этиологии. В плане дифференциальной диагностики исключались врождённая мегалобластная анемия (Имерслунд-Гресбека), апластическая анемия, миелодиспластический синдром. Выполнена пункция костного мозга, в миелограмме мегалобластов, опухолевых клеток, угнетения миелопоэза не обнаружено. Получала лечение: препараты фолиевой кислоты, эритропоэтина, нейротропекторы, ферменты поджелудочной железы, однократно проведена заместительная терапия эритроцитарной взвесью. До 3 мес. развитие ребёнка не страдало. В возрасте 3 мес. с диагнозом: Врождённая апластическая анемия Даймонда–Блекфена? – переведена в детское отделение ГУЗ «Краевой онкологический диспансер» для уточнения диагноза, тактики ведения.

При переводе состояние пациентки было расценено тяжелым за счет выраженного анемического синдрома, тромбоцитопении, опасности присоединения геморрагического синдрома. Самочувствие умеренно страдало, активность и аппетит снижены, весовая динамика нестабильная, негативно реагировала на осмотр. Отмечалась бледность кожных покровов. Со стороны дыхательной системы изменений не выявлено. Тоны сердца ритмичные, склонность к тахикардии, функциональный систолический шум по левому краю грудины. При пальпации живот мягкий. Нижний край печени выступал на 1,0 см ниже края правой реберной дуги, ровный, гладкий, безболезненный. Селезенка определялась по краю левой ре-

берной дуги. Стул неустойчивый, окрашен. Мочепускание свободное, безболезненное. Моча светло-желтая, прозрачная.

Данные дополнительных методов исследования.

Общий анализ крови: гемоглобин – 64 г/л; эритроциты – $2,2 \times 10^{12}$ /л; MCV – 94,8 fl; MCHC – 311 г/л; MCH – 29,5 пг; ретикулоциты – 1,64%; лейкоциты – $5,5 \times 10^9$ /л; нейтрофилы палочкоядерные – 1%, нейтрофилы сегментоядерные – 23%, лимфоциты – 73%, моноциты – 3%; тромбоциты – 88×10^9 /л; СОЭ – 15 мм/ч. Эритрограмма: анизоцитоз, пойкилоцитоз (эхиноциты, сфероциты, акантоциты, микросфероциты – 13%), агрегаты тромбоцитов. Биохимический анализ крови: билирубин – 25,1 ммоль/л, глюкоза – 3,3 ммоль/л, общий белок – 34 г/л, мочевины – 2,6 ммоль/л, креатинин – 39,4 ммоль/л, АЛТ – 29 ЕД/л, АСТ – 38 ЕД/л; сывороточный ферритин – 454, 40 нг/мл.

Коагулограмма: фибриноген – 1,7 г/л, ПВ – 14,5 сек, АЧТВ – 48,4 сек, МНО – 1,2.

Миелограмма: Костный мозг нормоклеточный, состав полиморфный. Гранулоцитарный росток сохранен, преобладание молодых форм гранулоцитов. Эритроидный росток гиперплазирован, с признаками дизэритропоэза (межъядерные мостики, асинхронизация созревания на уровне полихроматофильных форм). Мегакариоцитов более 20 в кисточке с удовлетворительной отшнуровкой. Злокачественные клетки не обнаружены. Популяция бластных клеток – 8%, иммунофенотип не изменен.

Прямая и непрямая проба Кумбса: отрицательно.

Осмотическая резистентность эритроцитов: минимальная – 0,45%; максимальная – 0,35%.

Кровь на иммуноглобулины: IgA – 0,07 г/л; IgM – 0,08 г/л; IgG – 4,40 г/л.

Общий анализ мочи без патологии. Аминоацидурия.

ПЦР на вирусы ЦМВ, ВПГ, EBV – ДНК не обнаружена.

УЗИ абдоминальное, почек: Умеренное увеличение печени, селезёнки.

ЭКГ: Синусовая тахикардия, ЧСС 171.

ЭхоКГ: Дилатация левого предсердия. Функционирующее овальное окно.

НСГ: Перивентрикулярный отек, тенденция к расширению субарахноидального пространства.

Копрограмма: Капли нейтрального жира +++.

В динамике состояние девочки прогрессивно ухудшалось: нарастала интоксикация, вялость, снижение аппетита, боли в животе, субфебрильная лихорадка, появились иктеричность кожи, слизистых оболочек конъюнктивы, увеличение печени до 3 см ниже рёберного края. В лабораторных показателях снизилось число тромбоцитов до 37×10^9 /л, лейкоцитов до $3,0 \times 10^9$ /л, нейтрофилов до $0,4 \times 10^9$ /л; уровень общего билирубина повысился до 124,8 ммоль/л, прямого билирубина – до 81,5 ммоль/л. Наросли гипопропротеинемия, гипогликемия (2,5 ммоль/л), лактацидоз (5,02 ммоль/л, рН – 6,8), АЛТ, АСТ. Дважды повторялось исследование пунктата костного мозга: пунктаты бедны миелокариоцитами, включают нейтральный жир и единичные элементы стромы (остеокласты, остеобласты). Мегакариоцитарный росток в точке № 1 представлен единичными мегакариоцитами без видимой отшнуровки тромбоцитов, в точке № 2 мегакариоциты не найдены. При обзорном просмотре препаратов встречаются разрушенные мегакариоциты и скопления тромбоцитов. Бластные клетки составляют 6% и по морфологическим признакам могут быть отнесены к лимфоидной линии дифференцировки. Нейтрофильный росток сужен, в составе преобладают зрелые формы. Моноцитарный росток сужен. Лимфоидный росток относительно расширен. Эритроидный росток редуцирован.

Учитывая трудность дифференциальной диагностики, пациент неоднократно заочно консультирован специалистами центральных клиник г. Москвы (НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачёва, РДКБ). Высказано предположение о синдроме Пирсона, рекомендовано провести генетическое исследование.

Заключение медико-генетического научного центра г. Москвы. Методом ПЦР очень длинных фрагментов (Long – PCR) пациенту проведен анализ на ДНК выделенной из клеток крови на наличие делеций мтДНК в районах, где описано большинство изменений (6380 – 16576). Выделена делеция примерно 5000 п.н. в гомоплазматическом состоянии в крови. Выставлен диагноз: Синдром Пирсона.

Проводилась симптоматическая терапия: дезинтоксикационная, ферменты поджелудочной железы, по показаниям – трансфузии эритроцитарной массы, лейкоцитим.

В последующем состояние прогрессивно ухудшалось за счет астенического синдрома, вялости, мышечной слабости, отрицательной весовой динамики, нарастающего синдрома интоксикации, гипербилирубинемии (общий билирубин – 190 ммоль/л), ДВСК синдрома, присоединения вторичной инфекции (острой пневмонии). Усилились гематологические проявления вторичного миелодиспластического синдрома: анемия, тромбоцитопения, агранулоцитоз тяжелой степени. Наросли симптомы цитолиза печёночных клеток (АЛТ – 119 ЕД/л, АСТ – 89 ЕД/л), холестаза. Уровень сывороточного ферритина повысился до 730,2 нг/мл.

При КТ органов брюшной полости диагностирован жировой гепатоз 3 степени; КТ головного мозга – атрофические изменения.

Смерть ребёнка наступила в возрасте 5,5 мес. на фоне прогрессирующей полиорганной недостаточности: костно-мозговой, дыхательной (ИВЛ), церебральной (кома 2-3 степени), сердечно-сосудистой, почечной (олигоанурия), ДВСК синдрома (гипокоагуляция).

Заключительный диагноз: Синдром Пирсона, прогрессирующее тяжелое течение. Полиорганная недостаточность с поражением костного мозга, печени, поджелудочной железы, легких, сердечно-сосудистой системы, центральной нервной системы, почек, мышечной системы, тяжелый метаболический ацидоз первичного генеза. Осложнения. Внутрибольничная правосторонняя пневмония, неуточненной этиологии у иммунокомпрометированного пациента, период разрешения. Вторичный миелодиспластический синдром: анемия, тромбоцитопения, агранулоцитоз. Вторичная коагулопатия смешанного генеза тяжелой степени тяжести, ДВСК синдром, тяжелое прогрессирующее течение. Синдром острой почечной недостаточности. Вторичное иммунодефицитное состояние.

Заключение. Диагностика СП сложна из-за редкой встречаемости (в мировой литературе описано около 100 случаев болезни), низкой информированности врачей о данной патологии, разнообразия клинических проявлений, что создаёт определённые трудности в выявлении подобного заболевания. Манифестация заболевания начинается с костно-мозговой недостаточности у детей в возрасте до 1 года, что заставляет проводить дифференциальную диагностику с другими гематологическими заболеваниями: врождёнными и приобретёнными апластическими анемиями, мегалобластными анемиями [16].

Дифференциальная диагностика СП с другими заболеваниями органов кроветворения представлена в таблице 2.

Таблица 2

Дифференциально-диагностические критерии синдрома Пирсона
с другими миелодепрессивными состояниями

Заболевание	Общие симптомы	Отличительные признаки
Анемия Даймонда-Блекфана	Трансфузионно-зависимая анемия, не купирующаяся другими терапевтическими методами	Редко абсолютная нейтропения, тромбоцитопения; отсутствуют гепатоспленомегалия, диарея с рождения, мышечная гипотония; нет кольцевидных сидеробластов в пунктате костного мозга; уровень лактата нормальный
Синдром Швахмана-Даймонда-Оски	Диарея с рождения, мало поддающаяся лечению, абсолютная нейтропения, приводящая к повторным инфекциям	Отсутствуют мышечная гипотония, лактатацидоз; генетический маркер - мутация в гене <i>SBDS</i> , локализованном на 7 хромосоме
Мегалобластные анемии, в том числе врождённые	Анемия макроцитарная, не купирующаяся препаратами витамина В ₁₂ и фолиевой кислоты, ретикулоцитопения, диарея, задержка роста, дефицит массы тела, снижение резистентности к инфекциям, аминоацидурия	Наличие в пунктате костного мозга мегалобластов и отсутствие кольцевидных сидеробластов; эффект от лечения препаратами цианкобаламина

В рассматриваемом случае больной предварительно ошибочно диагностирована врождённая апластическая анемия Даймонда-Блекфана, имеющая ряд общих клинических симптомов костно-мозговой недостаточности. Однако, в процессе наблюдения за пациентом, нарастания динамики полиорганного поражения, проведения генетического исследования, выставлен диагноз синдрома Пирсона на основании 4 основных (лактат-ацидоз, панцитопения, перегрузка железом, делеция мтДНК) и 5 дополнительных (поражение печени, спленомегалия, дисфункция поджелудочной железы, неврологические расстройства, аминоацидурия) критериев болезни.

К сожалению, заболевание является фатальным, специфической терапии не существует.

Литература.

1. Николаева Е.А., Новиков П.В. Проблема диагностики и дифференциальной диагностики митохондриальных заболеваний у детей. Педиатрия. 2014. Т. 93. 6: 75-82.
2. Skladal D, Halliday J, Thorburn R. Minimum birth prevalence of mitochondrial respiratory chain disorders in children. *Brain*. 2003. 126. 1905-1912.
3. Elliott HR, Samuels DC, Eden JA, Relton CL, Chinnery PF. Pathogenic mitochondrial DNA mutations are common in the general population. *Am. J. Hum. Genet.* 2008. 83. 254-260.
4. Schaefer AM, McFarland R, Blakely EL, He L, Whittaker RG, Taylor RW, Chinnery PF, Turnbull DM. Prevalence of mitochondrial DNA disease in adults. *Ann. Neurol.* 2008. 63. 35-39.
5. Овсянникова Г.С., Калинина И.И., Байдильдина Д.Д., Хачатрян Л.А., Масчан М.А., Сметанина Н.С. Синдром Пирсона. Педиатрия. 2014. Т. 93. 6: 83-90.
6. Rötig A, Cormier V, Blanche S, Bonnefont JP, Ledest F, Romero N, Schmitz J, Rustin P, Fischer A, Saudubray JM. Pearson's marrow-pancreas syndrome. A multisystem mitochondrial disorder in infancy. *J. Clin. Invest.* 1990. 86. 1601-1608.
7. Pearson HA, Lobel JS, Kocoshis SA. A new syndrome of refractory sideroblastic anemia with vacuolization of marrow precursors and exocrine pancreatic dysfunction. *J. Pediatr.* 1979. 95. 976-984.
8. Blaw ME, Mize CE. Juvenil Pearson syndrome. *J. Child Neurol.* 1990. 5. 198-190.
9. Atale A, Bonneau-Amati P, Rötig A, Fischer A, Perez-Martin S, de Lonlay P, Niaudet P, De Parscau L, Mousson C, Thauvin-Robinet C, Munnich A, Huet F, Faivre L. Tubulopathy and pancytopenia with normal pancreatic function: variant of Pearson syndrome. *Eur. J. of Med. Gen.* 2009. 28. 23-26.
10. Munnich A, Rustin P, Rötig A, Chretien D, Bonnefont JP, Nuttin C, Cormier V, Vassault A, Parvy P, Bardet J. Clinical aspects of mitochondrial disorders. *J. Inherit. Metab. Dis.* 1992. 15. 448-455.
11. Larsson NG, Holme E, Kristiansson B, Oldfors A, Tulinius M. Progressive increase of the mutated mitochondrial DNA fraction in Kearns-Sayre syndrome. *Pediatr. Res.* 1990. 28. 131-136.
12. McShane MA, Hammans SR, Sweeney M, Holt IJ, Beattie TJ, Brett EM, Harding AE. Pearson syndrome and mitochondrial encephalomyopathy in patient with deletion of mtDNA. *Am. J. Hum. Genet.* 1991. 48. 39-42.
13. Santorelli FM, Barmada MA, Pons R, Zhang LL, DiMauro S. Leigh-type neuropathology in Pearson syndrome associated with impaired ATP production and novel mtDNA deletion. *Neurology.* 1996. 47. 1320-1323.
14. Salviati L, Freehauf C, Sacconi S, DiMauro S, Thoma J, Tsai AC. Novel SURF1 mutation in a child with subacute encephalopathy and with-out the radiological feature of Leigh syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 2004. 128. 195-198.
15. Jameson E, Morris A. Mitochondrial diseases – a review. *Pediatrics and child health.* 2010. 86. 21- 22.
16. Андреева Э.Ф., Савенкова Н.Д., Мясников А.А., Суспицын Е.Н., Харисова Э.Р. Протеинурия и В₁₂ – дефицитная анемия в структуре синдрома Имерслунд–Гресбека: клиническое наблюдение. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2017. 62. 79-83.

17. Иванова И.И., Гнусаев С.Ф., Ильина А.А. Клинические проявления нарушения клеточно-го энергообмена при соматических заболеваниях у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018. 63 (2). 27-33.

References:

1. Nikolaeva E.A., Novikov P.V. The problem of diagnosis and differential diagnosis of mitochondrial diseases in children. *Pediatriya*. 2014. T. 93. 6: 75-82. in Russian.
2. Skladal D, Halliday J, Thorburn R. Minimum birth prevalence of mitochondrial respiratory chain disorders in children. *Brain*. 2003. 126. 1905-1912.
3. Elliott HR, Samuels DC, Eden JA, Relton CL, Chinnery PF. Pathogenic mitochondrial DNA mutations are common in the general population. *Am. J. Hum. Genet.* 2008. 83. 254-260.
4. Schaefer AM, McFarland R, Blakely EL, He L, Whittaker RG, Taylor RW, Chinnery PF, Turnbull DM. Prevalence of mitochondrial DNA disease in adults. *Ann. Neurol.* 2008. 63. 35-39.
5. Ovsyannikova G.S., Kalinina I.I., Bajdil'dina D.D., Hachatryan L.A., Maschan M.A., Smetanina N.S. Pearson syndrome. *Pediatriya*. 2014. T. 93. 6. 83-90. in Russian.
6. Rötig A, Cormier V, Blanche S, Bonnefont JP, Ledest F, Romero N, Schmitz J, Rustin P, Fischer A, Saudubray JM. Pearson's marrow-pancreas syndrome. A multisystem mitochondrial disorder in infancy. *J. Clin. Invest.* 1990. 86. 1601-1608.
7. Pearson HA, Lobel JS, Kocoshis SA. A new syndrome of refractory sideroblastic anemia with vacuolization of marrow precursors and exocrine pancreatic dysfunction. *J. Pediatr.* 1979. 95. 976-984.
8. Blaw ME, Mize CE. Juvenil Pearson syndrome. *J. Child Neurol.* 1990. 5. 198-190.
9. Atale A, Bonneau-Amati P, Rötig A, Fischer A, Perez-Martin S, de Lonlay P, Niaudet P, De Parscau L, Mousson C, Thauvin-Robinet C, Munnich A, Huet F, Faivre L. Tubulopathy and pancytopenia with normal pancreatic function: variant of Pearson syndrome. *Eur. J. of Med. Gen.* 2009. 28. 23-26.
10. Munnich A, Rustin P, Rötig A, Chretien D, Bonnefont JP, Nuttin C, Cormier V, Vassault A, Parvy P, Bardet J. Clinical aspects of mitochondrial disorders. *J. Inherit. Metab. Dis.* 1992. 15. 448-455.
11. Larsson NG, Holme E, Kristiansson B, Oldfors A, Tulinius M. Progressive increase of the mutated mitochondrial DNA fraction in Kearns-Sayre syndrome. *Pediatr. Res.* 1990. 28. 131-136.
12. McShane MA, Hammans SR, Sweeney M, Holt IJ, Beattie TJ, Brett EM, Harding AE. Pearson syndrome and mitochondrial encephalomyopathy in patient with deletion of mtDNA. *Am. J. Hum. Genet.* 1991. 48. 39-42.
13. Santorelli FM, Barmada MA, Pons R, Zhang LL, DiMauro S. Leigh-type neuropathology in Pearson syndrome associated with impaired ATP production and novel mtDNA deletion. *Neurology*. 1996. 47. 1320-1323.
14. Salviati L, Freehauf C, Sacconi S, DiMauro S, Thoma J, Tsai AC. Novel SURF1 mutation in a child with subacute encephalopathy and without the radiological feature of Leigh syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 2004. 128. 195-198.
15. Jameson E, Morris A. Mitochondrial diseases – a review. *Pediatrics and child health.* 2010. 86. 21- 22.
16. Andreeva E.H.F., Savenkova N.D., Myasnikov A.A., Suspicyan E.N., Harisova E.H.R. Proteinuria and B₁₂-deficiency anemia in the structure of Imerslund-Gräsbeck syndrome: case report. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2017. 62. 79-83. in Russian.
17. Ivanova I.I., Gnusaev S.F., Il'ina A.A. Clinical manifestations of cellular energy exchange disorders in somatic diseases in children. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2018. 63 (2). 27-33. in Russian.