

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

## ПОДОСТРЫЙ НЕКРОТИЗИРУЮЩИЙ ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТ. КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

ОНЕГИН Е.В.\*, БЕРДОВСКАЯ А.Н.\*, ДОМАРЕНКО Т.Н.\*\*, ДАНИЛОВА Г.С.\*\*\*, МОТЮК И.Н.\*\*\*

\*УО «Гродненский государственный медицинский университет», г.Гродно, Республика Беларусь

\*\*УЗ «Гродненская областная детская клиническая больница», г.Гродно, Республика Беларусь

\*\*\*УЗ «Гродненский областной клинический перинатальный центр», г.Гродно, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №1. – С. 77-84.

## SUBACUTE NECROTIZING ENCEPHALOMYELITIS. CLINICAL OBSERVATIONS

ONEGIN E.V.\*, BIARDOUSKAYA N.M.\*, DOMARENKO T.N.\*\*\*, DANILOVA G.S.\*\*\*, MOTYUK I.M.\*\*\*

\*Educational Establishment «Grodno State Medical University», Grodno, Republic of Belarus

\*\*Public Health Establishment «Grodno Regional Children's Clinical Hospital», Grodno, Republic of Belarus

\*\*\*Public Health Establishment «Grodno Regional Clinical Perinatal Center», Grodno, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2016;15(1):77-84.

---

### Резюме.

В статье описывается редкое прогрессирующее заболевание центральной нервной системы, наследственная митохондриальная патология – подострый некротизирующий энцефаломиелит (синдром Ли). Приводится список заболеваний для дифференциальной диагностики: нервно-мышечные заболевания, миастения, болезни обмена жирных кислот, органические ацидемии, кардиомиопатии, аутоиммунный полиэндокринный синдром II типа, сахарный диабет. Рассматриваются два случая клинического наблюдения летального синдрома Ли. В первом случае заболевание началось в возрасте 1 года. Появились жалобы на отсутствие опоры на правую ногу, шаткость в положении сидя и стоя, нарушение координации. Девочка неоднократно наблюдалась в клинике. Получала лечение по поводу целиакии, вирусного энцефалита. Консультирована генетиком. Выявлены частые мутации гена SURF1. Во втором случае заболевание манифестировало в возрасте 1,2 года. Прогрессировала мышечная слабость, гипотрофия. В крови нарастал уровень лактата. Генетиком выявлено гетерозиготное носительство мутации 845delCT гена SURF1.

Сочетание в клинической картине прогрессирующего течения заболевания, мышечной гипотонии с нарушением витальных функций, начало на первом году жизни, повышения уровня лактата в крови, симметричность поражения в области базальных ганглиев и ствола головного мозга при магнитно-резонансном исследовании позволили заподозрить наследственное демиелинизирующее заболевание головного мозга. Синдром Ли подтвержден при генетическом обследовании. Оба случая имели летальный исход, причиной которого стала прогрессирующая дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность. Специфическое поражение нервной системы подтверждено при аутопсии.

*Ключевые слова:* дети, митохондриопатии, подострый некротизирующий энцефаломиелит, лактат-ацидоз, диагностика, мутация гена SURF1, лечение.

### Abstract.

The article describes a rare progressive disease of the central nervous system, hereditary mitochondrial pathology – subacute necrotizing encephalomyelitis (Leigh syndrome). There is a list of diseases for differential diagnosis: neuromuscular diseases, myasthenia gravis, fatty acids metabolism disorders, organic acidemias, cardiomyopathies, autoimmune multiple endocrine syndrome of type II, and diabetes mellitus. Two cases of clinical observation of lethal Leigh syndrome are described. In the first case, the disease began at the patient's age of 1 year. Complaints of the lack of support on the right leg, unsteadiness in the sitting and standing position, loss of movements coordination appeared. The girl was repeatedly observed in the hospital, and was treated for celiac disease, viral encephalitis. She was consulted by a geneticist. Frequent mutations of SURF1 gene were revealed. In the second case, the disease

manifested itself when the patient's age was 1,2 years. Muscle weakness and hypotrophy progressed. The level of lactate in the blood increased. A heterozygous carriage of 845delCT SURF1 gene mutation was revealed by a geneticist.

These two cases of clinical observation of fatal Leigh syndrome are discussed herein. The combination in the clinical picture of the progressive course of the disease, muscle hypotonia, vital functions disorders, beginning in the first year of life, increased level of lactate in the blood, symmetrical lesions in the region of basal ganglia and the brain stem on magnetic resonance study allowed to suspect a hereditary demyelination disease of the brain. Leigh syndrome was confirmed with the help of genetic testing. Both cases had a fatal outcome. The cause of death was progressive respiratory and cardiovascular failure. Specific lesions of the nervous system were confirmed at autopsy. There are algorithms of clinical and paraclinical diagnoses.

*Key words: children, mitochondriopathies, subacute necrotizing encephalomyelitis, lacticemia, diagnosis, gene SURF1 mutation, treatment.*

---

Нейрометаболические заболевания в настоящее время вносят значительный вклад в структуру неврологической патологии. Характерное для них прогрессирующее течение сопровождается нарушением двигательных и психических функций.

Группа митохондриальных энцефалопатий представляет значительный интерес для неврологов и педиатров. В некоторых случаях эти заболевания остаются нераспознанными, учитывая клинический и генетический полиморфизм и трудности диагностики.

Ранняя диагностика митохондриальных цитопатий, которые характеризуются мульти-системными нарушениями, прогрессирующим течением, утратой двигательных навыков, расстройством психических функций, кардиомиопатией, становится все более актуальной. Отсутствие специфического лечения приводит к инвалидизации ребенка и летальному исходу. Внедрение молекулярно-генетических методов диагностики генных болезней, особенно методов прямой детекции поврежденного гена, позволяет проводить точную верификацию многих форм наследственной патологии.

Митохондриальные энцефаломиопатии — это обширный класс наследственных заболеваний, обусловленных нарушениями дыхательной цепи митохондрий. Как правило, у всех пациентов с митохондриальными энцефаломиелитами присутствуют симптомы, которые наводят на мысль о митохондриальной дисфункции. Дети демонстрируют близкие клинические проявления, часто неспецифические, которые могут как вызывать сложности с четкой дифференциацией митохондриального заболевания, так и свидетельствовать о другой патологии. Суммарная частота митохон-

дриальных заболеваний по разным оценкам составляет 1:5000–1:10000 живых новорожденных. Заболевания из этой группы дебютируют в любом возрасте. К митохондриальным энцефаломиопатиям, манифестирующим в раннем возрасте с грубыми прогрессирующими неврологическими нарушениями, относится подострый некротизирующий энцефаломиелит или синдром Ли (СЛ) (G 31.8 по МКБ 10, Leigh Syndrome, синдром Лея, подострая некротизирующая энцефаломиелопатия). Частота встречаемости 1:50000 живых новорожденных [1, 2].

СЛ может быть связан с мутациями в генах, кодирующих полипептиды комплексов дыхательной цепи митохондрий и белки, принимающие участие в сборке комплексов дыхательной цепи митохондрий на внутренней митохондриальной мембране. СЛ дебютирует преимущественно в раннем детском возрасте, характеризуется прогрессирующими неврологическими расстройствами (утратой ранее приобретенных психомоторных навыков, мышечной гипотонией, мозжечковыми и экстрапирамидными расстройствами, судорогами), лактат-ацидозом и характерными нейрорадиологическими изменениями при магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга [3].

Тип наследования генетически гетерогенных форм заболевания различен: аутосомно-рецессивный, X-сцепленный рецессивный, митохондриальный [4].

Фенотипические проявления заболевания связаны с дефектами генов, обозначенных как SURF-гены (surfeit-гены). Ген SURF1 картирован на хромосоме 9q34 в кластере 6. Продукт гена SURF1 – MITPROT-белок (mitochondrianprotein), состоит из 300 аминокислотных остатков.

кислот и встроен во внутреннюю мембрану митохондрии. Он играет решающую роль в сборке комплекса цитохромоксидазы (СОХ). Указанный энзимный комплекс состоит из 13 субъединиц, из которых 3 (самые крупные) кодируются митохондриальной ДНК, а 10 – ядерной ДНК. Все мутации в гене SURF1 приводят к биосинтезу укороченного белка и повреждениям СОХ-комплекса. Это приводит к снижению активности комплекса дыхательной цепи, что обуславливает нарушение транспорта электронов [4].

Описано около 40 различных типов мутаций, ведущих к синдрому Ли. К самым распространенным мутациям относятся 312-321del311-312insAT. Она обнаружена в 70% мутантных аллелей у пациентов из Западной Европы. Вариант 845delCT более характерен для пациентов из Восточной Европы [5, 6].

При проведении биохимических исследований у большинства пациентов с СЛ наблюдается повышение концентрации лактата в крови и спинномозговой жидкости, повышение соотношения лактат/пируват. Это является следствием нарушения окислительно-восстановительного статуса цитоплазмы. Часто наблюдается «парадоксальная гиперкетонемия» – повышение уровня кетоновых тел после пищевой нагрузки и высокое соотношение 3-гидроксипируват/ацетоацетат в крови. Основным биохимическим признаком – лактацидоз с повышенным уровнем молочной и пировиноградной кислот в крови и ликворе. Имеют место органическая ацидурия, снижение содержания карнитина. При проведении анализа органических кислот мочи может наблюдаться повышенная экскреция органических кислот, участвующих в цикле Кребса.

Дебют заболевания приходится на первые годы жизни. В редких случаях основные неврологические нарушения проявляются в подростковом периоде [7]. Чаще неврологические расстройства при СЛ появляются постепенно, реже – остро. Развитию могут предшествовать интеркуррентные инфекции, протекающие с фебрильной температурой, вакцинация или хирургические вмешательства. При манифестации заболевания на 1-м году жизни происходит утрата ранее приобретенных психомоторных навыков, развивается диффузная мышечная гипотония, появляются слабость при сосании, нарушения глотания,

отказ от еды, необъяснимые рвоты, повышенная возбудимость или сонливость, беспричинный крик, эпилептические судороги, преимущественно миоклонического характера.

При начале заболевания на 2-м году жизни ведущими синдромами являются задержка двигательного развития, мозжечковые расстройства (шаткость при ходьбе, дизартрия), больные дети начинают постепенно утрачивать ранее приобретенные навыки. В последующем присоединяются генерализованные эпилептические приступы, часто развиваются дыхательные расстройства (эпизоды гиперили апноэ, особенно во время инфекционных заболеваний стридорозное дыхание), наружная офтальмоплегия, спонтанный нистагм, бульбарный синдром и экстрапирамидные расстройства в виде дистонии и хореоформных гиперкинезов. При подостром течении у детей наблюдается задержка психомоторного развития, такие пациенты часто наблюдаются у неврологов с диагнозом «детский церебральный паралич». В ряде случаев в патологический процесс вовлекается преимущественно периферическая нервная система, при этом наблюдаются диффузная мышечная гипотония, арефлексия, атрофия мышц и снижение скорости проведения по периферическим нервам. При дебюте заболевания в старшем и подростковом возрасте, отмечаются экстрапирамидно-мозжечковые расстройства, в дальнейшем присоединяются пирамидные нарушения, судороги [3, 4].

Течение СЛ неуклонно прогрессирующее, в некоторых случаях заболевание протекает волнообразно, эпизоды ухудшения состояния совпадают с течением инфекционных заболеваний. Реже заболевание протекает по типу острой энцефалопатии. Более характерно хроническое или подострое течение, которое приводит к летальному исходу через несколько лет после начала заболевания. При быстром течении (несколько недель) смерть наступает в результате паралича дыхательного центра [5–7].

При МРТ головного мозга выявляют билатеральные, симметричные изменения в области таламуса, моста, продолговатого мозга, базальных ганглиев и спинного мозга в виде повышения интенсивности сигнала. Преимущественное поражение базальных ганглиев объясняют повышенной чувствительностью

этих структур к гипоксии. У некоторых пациентов могут наблюдаться очаги поражения белого вещества полушарий головного мозга с формированием кист. При электронейромиографии регистрируют снижение скорости проведения по периферическим нервам, свидетельствующее о демиелинизации [1, 2].

В данной статье приведены клинические наблюдения 2 случаев летального синдрома Ли, манифестировавших задержкой темпа физического и психомоторного развития, нарастанием мозжечковой недостаточности, наружной офтальмоплегии в результате симметричного поражения ствола головного мозга вызванного мутацией в гене SURF1. Относительная редкость митохондриопатий в клинической практике и малая известность этой нозологической группы в целом, а также типичная клиническая манифестация синдрома в представленных наблюдениях представляют интерес для широкого круга невропатологов, педиатров и медицинских генетиков.

#### *Приводим клинические наблюдения детей с синдромом Ли.*

**Первое наблюдение.** Девочка Е. 2006 года рождения, от III беременности, протекавшей на фоне ОРВИ в 11–12 недель беременности, хронической ФПН в 36 недель, herpeslabialis в последнем триместре беременности. Роды II срочные, без особенностей, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Маловесная к сроку гестации, вес при рождении 2750 г. Выписана из роддома на 7-е сутки. Голову удерживает с 3-х месяцев, сидит с 8-ми месяцев, не ходит. До болезни охотно ползала, стояла, переступала у опоры. В физическом развитии стала отставать с 6 месяцев, в двигательном – с 1 года. На первом году жизни обследовалась в гастроэнтерологическом отделении, установлен диагноз: «Целиакия. Гипостатура». Осмотрена генетиком в Республиканском медико-генетическом центре – генетической патологии на момент осмотра не выявлено. В возрасте 1 года выявлено повышение уровня кортизола в 1,5 раза. Старший сибс пробанда (брат), от первого брака матери, здоров и его психофизическое развитие соответствует возрасту. Родители ребенка здоровы. Двоюродный дядя отца болел рассеянным склерозом (заболел в 27 лет, умер через 5 лет от начала заболевания).

Манифестация настоящего заболевания в возрасте 1,5 лет, с жалоб на отсутствие опоры на правую ножку, шаткость в положении сидя и стоя, нарушение координации в руках. Вышеизложенные жалобы появились через 2 недели, после перенесенной ОРВИ, с тенденцией к нарастанию в течение последующей недели, по поводу чего ребенок поступил в стационар. Состояние при поступлении средней степени тяжести. В сознании, контакту доступна, сопротивляется осмотру. Обращенную речь понимает, выполняет простые инструкции. Сидит самостоятельно неуверенно, не ходит. В вертикальном положении тела, при поддержке, отсутствует опора на правую ножку. Со стороны черепных нервов: выявляется крупноразмашистый горизонтальный и вертикальный нистагм с ротаторным компонентом, усиливающийся в крайних отведениях глазных яблок; легкое ограничение подвижности глазных яблок кнаружи, 2-сторонний экзофтальм. Мышечный тонус диффузно снижен. Глубокие рефлексy оживлены, без убедительной разницы. Вызываются патологические рефлексy – Якобсона–Ласка и Бабинского справа. В позе Ромберга не стоит. Предметы берет неуверенно. Интенционный тремор в руках и ногах. Менингеальные симптомы отрицательные.

В анализе ликвора: цитоз 6/3, белок 0,55 г/л. В протеинограмме – гипогаммаглобулинемия (7,31% при норме – 13-22%). В общем анализе крови – анемия легкой степени тяжести (Hb – 112 г/л).

На МРТ головного мозга было выявлено воспалительное поражение с локализацией в области таламуса, базальных ганглиев, в стволе головного мозга с 2-х сторон, где обнаружены очаги повышенного сигнала в режиме T2 и сниженного в режиме T1 с достаточно четкими неровными контурами вытянутой формы. Повторное МРТ головного мозга через 2 недели без существенной динамики.

На основании полученных данных установлен клинический диагноз «Острый вирусный энцефалит неуточненной этиологии. Минимальная церебральная дисфункция с атоически-астатическим синдромом, задержкой моторного развития. Гипостатура. Демиелинизирующее заболевание головного мозга?». На фоне проведенного лечения – антибактериальная терапия, противогрибковые, противовирусные препараты, глюкокортикостероиды,

нейротропные препараты, метаболическая терапия, диуретики, кардиометаболические и сосудистые препараты, иммуномодулирующие средства, муколитики, ферменты, эубиотики отмечена положительная динамика: выросла эмоциональная активность, стала увереннее сидеть, ползать, стоять у опоры, переступать, менее выражены нистагм и атаксия в положении стоя (при поддержке).

Учитывая наличие у ребенка дизрафического статуса, гипертрихоза, гипостатуры, задержки физического и моторного развития, отягощенной наследственности по рассеянному склерозу, постепенно нарастающей неврологической симптоматики и картины МРТ головного мозга, направлен на консультацию в Республиканский медико-генетический центр, с целью исключения дебюта наследственного демиелинизирующего заболевания головного мозга, где был заподозрен синдром Корнелии де Ланге. С целью уточнения диагноза, в медико-генетическом научном центре Российской академии медицинских наук, в лаборатории наследственных болезней обмена веществ проведена ДНК-диагностика, выявившая частые мутации в гене SURF1, на основании чего выставлен заключительный диагноз: Подострый некротизирующий энцефаломиелит (синдром Ли) – наследственная митохондриальная патология.

Спустя 3 месяца девочка поступила повторно в клинику в связи с ухудшением в неврологическом статусе – начала утрачивать приобретенные ранее навыки, и в соматическом – снижение массы тела, слабость, субфебрилитет. Состояние при поступлении средней степени тяжести. На фоне сохраненного сознания и эмоциональной вялости отмечались выраженная статическая и динамическая атаксия, мышечная диффузная гипотония, глазодвигательные нарушения. Рентгенологически выявлена острая двусторонняя очаговая пневмония. Выписана из неврологического отделения через месяц без существенной положительной динамики в неврологическом статусе, под динамическое наблюдение участкового педиатра и невролога.

Следующая госпитализация ребенка через 4,5 месяца в реанимационное отделение с жалобами на одышку, приступы задержки дыхания, тремор, цианоз носогубного треугольника, отказ от еды, регресс приобретенных ра-

нее навыков, повышение температуры.

При поступлении отмечается отрицательная динамика в неврологическом статусе: регресс психических функций, не сидит, не стоит, голову не удерживает, спонтанный крупноразмашистый нистагм, наружная офтальмоплегия, выраженная мышечная гипотония, атаксия, тремор в конечностях, дыхательные нарушения по типу диспноэ. Рентгенологически выявлена картина острой двухсторонней очаговой пневмонии. За время пребывания в отделении реанимации проведено следующее лечение: антибактериальная терапия, нейротропные препараты, метаболическая терапия, диуретики, кардиометаболические и сосудистые препараты, муколитики, ферменты, эубиотики. Девочка получала также питание по 300 мл искусственной питательной смеси 4 раза в сутки через зонд. Через 6 дней после поступления, несмотря на проводимое лечение, зарегистрирована смерть больной вследствие рекуррентной легочной инфекции и остановки дыхания.

Патологоанатомический диагноз: «Болезнь Ли, множественные симметричные глиальные рубцы, множественные мелкие кисты с зернистыми шарами, отек и участки колликвационного некроза, дистрофия глиальных клеток и множественные клетки-тени головного мозга».

Второе наблюдение. Мальчик М. 2012 года рождения поступил в неврологическое отделение Гродненской областной детской клинической больницы в возрасте 1 год 5 месяцев с жалобами матери на отказ от еды, слабость, вялость, отсутствие прибавки в весе, задержку в моторном и речевом развитии.

Со слов мамы, ухудшение в состоянии наступило в конце первого года жизни, когда появились мышечная слабость, практически полный отказ от еды, утрата навыков ходьбы. До момента госпитализации наблюдался у невролога с диагнозом «Синдром мышечной гипотонии, задержка моторного и речевого развития».

Ребенок от I беременности, протекавшей без особенностей, I родов в сроке 40 недель с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. Масса при рождении 3300 г, длина тела – 52 см, окружность головы – 34 см. Выписан из роддома на 5 сутки без указания на патологию. Голову держит с 2-х месяцев, сидит с 7 меся-

цев, ходит с поддержкой с 1 года 3 месяцев. Не привит (отказ родителей). До 6 месяцев в массе тела прибывал удовлетворительно. После 6-го месяца жизни постепенно ухудшался аппетит, прибавка массы тела составляла 200–300 г в месяц. Масса тела на момент госпитализации 7700, длина тела – 76 см.

Фенотип без грубых аномалий и дисморфий (отмечены долихоцефалия, эпикант). Телосложение пропорциональное. Истончен подкожно-жировой слой, тургор ткани снижен. Со стороны внутренних органов патологии не выявлено.

Неврологический статус: состояние ребенка тяжелое. В сознании, вялый, плаксивый. На окружающих реакция снижена. Окружность головы – 46 см. Большой родничок 1,5x1,5 см, ниже уровня костных краев. Сидит с поддержкой, ползает, с трудом встает у опоры. Черепные нервы: зрачки D=S, ограничена подвижность глазных яблок кнаружи, горизонтальный нистагм, голос ясный, глотает. Мышечный тонус низкий, мышцы дряблые на ощупь. Сухожильные рефлексы D=S живые. Патологических стопных знаков нет. Менингеальные симптомы не вызываются. В положении сидя выраженный кифоз. Переступает с поддержкой за обе руки с атаксией.

При обследовании в общем анализе крови отмечалась анемия легкой степени (Hb – 102 г/л). В биохимическом анализе крови – снижение уровня сывороточного железа (6,3 мкмоль/л). Анализ мочи, ликвора без патологии. В копрограмме – непереваренная клетчатка +, крахмал ++. На R-грамме грудной клетки: расширение границ сердца за счет левого желудочка. ЭКГ – снижение вольтажа. УЗИ головного мозга, органов брюшной полости, сердца и почек в пределах возрастной нормы. Фиброгастроуденоскопия без патологии. Кислотно-основное состояние: увеличение лактата в диапазоне: 3,7–5,4 ммоль/л.

На основании клинической картины, неврологического статуса, повышения уровня лактата был выставлен предварительный диагноз: «Дегенеративное заболевание центральной нервной системы. Митохондриальная энцефалопатия? Задержка в психомоторном развитии. Белково-энергетическая недостаточность III степени».

Для уточнения диагноза выполнена МРТ головного мозга, где в стволе мозга на уровне

ножек мозжечка, продолговатого мозга, моста и ножек мозга обнаружены практически симметрично расположенные, участки измененного сигнала в виде округло-овальных зон 5–8 мм повышения сигнала в режиме T2 и FLAIR, сниженного в режиме T1. В режиме DW сигнал от этих зон повышен. Повышен также сигнал от дорзальных отделов мозолистого тела на уровне валика и покрова.

Консультирован врачом-генетиком. Выполнены следующие исследования: кариотип (№ 1712/13) – 46,XY (нормальный мужской набор хромосом), селективный скрининг – в пределах нормы. Тандемная масс-спектрометрия сухих пятен крови – неспецифические изменения профиля аминокислот и ацилкарнитинов. Активность лизосомных ферментов – диагностически значимых изменений не выявлено. Исключены болезнь Гоше, GM1-ганглиозидоз, альфа-маннозидоз, бета-маннозидоз, фукозидоз, болезнь Зандгоффа, болезнь Тея-Сакса, болезнь Шильдера, метахроматическая лейкоцисторфия, болезнь Краббе, болезнь Вольмана, нейрональный цероидлипофусциноз I и II. Молекулярно-генетическая диагностика спинальной мышечной атрофии – делеции экзона 7 гена SMN1 не выявлено. Молекулярно-генетическая диагностика синдрома Ли – выявлено гетерозиготное носительство мутации 845delCT гена SURF1. Генотип 845delCT/N.

На основании данных анамнеза, клинических данных и результатов проведенного дополнительного обследования установлен диагноз «Синдром Ли (подострый некротизирующий энцефаломиелит). Аутосомно-рецессивный тип наследования. Риск для sibсов высокий (25%)».

За время лечения (нейротропные препараты, метаболическая терапия, кардиометаболические и сосудистые препараты, ферменты) отмечалась некоторая положительная динамика: незначительно выросла двигательная активность, улучшился эмоциональный фон. Выписан домой по месту жительства. Рекомендовано: симптоматическая терапия, динамическое наблюдение, контрольный осмотр у врача-генетика через 1 год, медико-генетическое консультирование семьи при планировании деторождения.

В возрасте 1 года 10 месяцев родители обратились в приемное отделение по месту жи-

тельства с жалобами на вялость ребенка, шумное дыхание, эпизод остановки дыхания, отказ от еды, рвоту, пенное отделяемое изо рта. Через 4 дня после поступления на фоне прогрессирующей дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности наступил летальный исход. На аутопсии выявлены множественные фокусы полного и неполного колликативного некроза нервной ткани продолговатого мозга и моста, ножек мозжечка, мозолистого тела.

Семья прошла медико-генетическое консультирование. После биопсии ворсин хориона было дважды выполнено прерывание беременности по медицинским показаниям в сроке 12 недель. В обоих случаях пренатально диагностирован подострый некротизирующий энцефаломиелит (синдром Ли).

### Заключение

Рассматривая приведенные наблюдения, можно отметить, что сочетание в клинической картине прогрессирующего течения заболевания в виде утраты приобретенных ранее навыков, мышечной гипотонии с нарушением витальных функций, началом в конце первого года жизни, лактат-ацидоза, характерной МРТ картины в виде симметричности поражения в области базальных ганглиев и ствола головного мозга послужили основанием заподозрить наследственное демиелинизирующее заболевание головного мозга и направить на проведение молекулярно-генетического скрининга, в результате чего были обнаружены мутации в гене SURF1, характерные для наследственной митохондриальной патологии, на основании чего выставлен прижизненный диагноз: «Подострая некротизирующая энцефаломиопатия (синдром Ли)».

Для митохондриопатий, вызванных мутациями мтДНК, характерен полиморфизм клинических проявлений. Однако в данных случаях удалось проследить взаимосвязь специфического комплекса симптомов с характером специфического генетического дефекта.

Все это предполагает специфичность экспрессии тех или иных мутаций в патогенезе митохондриопатий, объясняя прогностическую ценность и важность генетической диагностики.

При дифференциальной диагностике необходимо учитывать широкий спектр патологических состояний, нервно-мышечные заболевания, миастению, болезни обмена жирных кислот, органические ацидемии, кардиомиопатии, аутоиммунный полиэндокринный синдром II типа, сахарный диабет не митохондриального происхождения, последствия перинатального поражения нервной системы и др.

Тщательный сбор анамнеза, оценка неврологической картины болезни и данных лабораторно-инструментальных методов исследования позволили сузить диагностический поиск и направить пациентов для обследования генетиком, подтверждения предполагаемого диагноза и пренатальной диагностики.

### Литература

1. Болезнь Лея, обусловленная мутацией гена SURF1: диагностика и подходы к терапевтической коррекции / Е. А. Николаева [и др.] // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2006. – Т. 51, № 2. – С. 27–31.
2. Синдром Ли, обусловленный мутациями в гене SURF1: клинические и молекулярно-генетические особенности / П. Г. Цыганкова [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2010. – Т. 110, № 1. – С. 25–32.
3. Подострая некротизирующая энцефаломиопатия / С. В. Михайлова [и др.] // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2009. – Т. 54, № 6. – С. 58–63.
4. Краснополянская, К. Д. Наследственные болезни обмена веществ : справоч. пособие для врачей / К. Д. Краснополянская. – Москва, 2005. – 364 с.
5. Наследственные нарушения нервно-психического развития детей : рук. для врачей / под ред. П. А. Темина, Л. З. Казанцевой. – Москва : Медицина, 2001. – 432 с.
6. Феничел, Дж. М. Педиатрическая неврология. Основы клинической диагностики : пер. с англ. / Дж. М. Феничел. – Москва : Медицина, 2004. – 640 с.
7. Mutant NDUFS3 subunit of mitochondrial complex I causes Leigh syndrome / P. Benit [et al.] // J. Med. Genet. – 2004 Jan. – Vol. 41, N 1. – С. 14–17.

Поступила 29.01.2016 г.

Принята в печать 19.02.2016 г.

## References

1. Nikolaeva EA, Yablonskaya MI, Barsukova PG, Zakharova EYu, Novikova IM, Novikov PV. Bolezn' Leia, obuslovlennaia mutatsiei gena SURF1: diagnostika i podkhody k terapevticheskoi korrektsii [Illness Lea caused by SURF1 gene mutation: diagnostics and approaches to therapeutic correction]. Ros Vestn Perinatologii i Pediatrii. 2006;51(2):27-31.
2. Tsygankova PG, Mikhaylova SV, Zakharova EYu, Pichkur NA, Il'ina ES, Nikolaeva EA, Rudenskaya GE, Dadali EL, Kolpakchi LM, Fedonyuk ID, Matyushchenko GN. Sindrom Li, obuslovlennii mutatsiiami v gene SURF1: klinicheskie i molekuliarno-geneticheskie osobennosti [Li's syndrome caused by mutations in SURF1 gene: clinical and molecular and genetic features]. Zhurn Nevrologii i Psikhiatrii im SS Korsakova. 2010;110(1):25-32.
3. Mikhaylova SV, Zakharova EYu, Kharlamov DA, Il'ina ES, Sukhorukov VS, Balina EA, Luzin AV, Tsygankova PG. Podostraia nekrotiziruiushchaia entsefalomiopatiia [Subacute necrotizing entsefalomiopatiya]. Ros Vestn Perinatologii i Pediatrii. 2009;54(6):58-63.
4. Krasnopolskaya KD. Nasledstvennye bolezni obmena veshchestv [Hereditary diseases of a metabolism]: spravochnik posobie dlia vrachei. Moscow, RF; 2005. 364 p.
5. Temin PA, Kazantseva LZ, red. Nasledstvennye narusheniia nervno-psikhicheskogo razvitiia detei [Hereditary disturbances of psychological development of children]: ruk dlia vrachei. Moscow, RF: Meditsina; 2001. 432 p.
6. Fenichel DzhM. Pediatricheskaia neurologiia. Osnovy klinicheskoi diagnostiki [Pediatric neurology. Bases of clinical diagnostics]: per s angl. Moscow, RF: Meditsina; 2004. 640 p.
7. Bénit P, Slama A, Cartault F, Giurgea I, Chretien D, Lebon S, Marsac C, Munnich A, Rötig A, Rustin P. Mutant NDUFS3 subunit of mitochondrial complex I causes Leigh syndrome. J Med Genet. 2004 Jan;41(1):14-7.

*Received 29.01.2016*

*Accept 19.02.2016*

## Сведения об авторах:

Онегин Е.В. – к.м.н., доцент кафедры неврологии и нейрохирургии УО «Гродненский государственный медицинский университет»;

Бердовская А.Н. – к.м.н., доцент 2-й кафедры детских болезней УО «Гродненский государственный медицинский университет»;

Домаренко Т.Н. – заведующий неврологическим отделением УЗ «Гродненская областная детская клиническая больница»;

Данилова Г.С. – врач-невролог УЗ «Гродненская областная детская клиническая больница»;

Мотюк И.Н. – врач-генетик отделения медико-генетической диагностики УЗ «Гродненский областной клинический перинатальный центр».

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 210009, г. Гродно, ул.Горького, 80, УО «Гродненский государственный медицинский университет», 2-я кафедра детских болезней. E-mail: annik0312@gmail.com  
– Бердовская Анна Николаевна.