

## Подострая некротизирующая энцефаломиопатия

С.В. Михайлова, Е.Ю. Захарова, Д.А. Харламов, Е.С. Ильина, В.С. Сухоруков, Е.А. Балина, А.В. Лузин, П.Г. Цыганкова

### Subacute necrotizing encephalomyopathy (Leigh syndrome)

S.V. Mikhailova, E.Yu. Zakharova, D.A. Kharlamov, E.S. Ilyina, V.S. Sukhorukov, E.A. Balina, A.V. Luzin, P.G. Tsygankova

Российская детская клиническая больница; Медико-генетический научный центр РАМН, Москва; Московский НИИ педиатрии и детской хирургии; Республиканская детская клиническая больница, Республика Коми, Сыктывкар

Синдром Лея, или подострая некротизирующая энцефаломиопатия — наследственное заболевание, обусловленное мутациями в генах, кодирующих полипептиды комплексов дыхательной цепи митохондрий и белки, принимающие участие в сборке комплексов дыхательной цепи митохондрий на внутренней митохондриальной мембране. Клинические проявления синдрома Лея разнообразны и характеризуются различным возрастом появления симптомов заболевания, темпами прогрессирования, вовлечением в патологический процесс различных отделов центральной или периферической нервной системы, метаболическим лактат-ацидозом и характерными нейрорадиологическими изменениями при магнитно-резонансной томографии головного мозга. Описано собственное клиническое наблюдение. Подробно изложены клинические симптомы, результаты мышечной биопсии, данные магнитно-резонансной томографии, биохимической и молекулярной диагностики у пациента. Проведена дифференциальная диагностика в группе митохондриальных энцефаломиопатий со сходной клинической симптоматикой.

*Ключевые слова:* дети, подострая некротизирующая энцефаломиопатия Лея, вялый ребенок, лактат-ацидоз, ген *Surf1*.

Leigh syndrome or subacute necrotizing encephalomyopathy is an inherited disease caused by mutations in the genes encoding the polypeptides of mitochondrial respiratory chain complexes and the proteins involved in the assembly of the latter on the internal mitochondrial membrane. The clinical manifestations of Leigh syndrome are diverse, which is characterized by the onset of symptoms at different ages, by various rates of progression, involvement of different parts of the central or peripheral nervous systems into the pathological process, metabolic lactate acidosis, and characteristic neuroradiological changes as shown by brain magnetic resonance imaging. The paper deals with the authors' clinical observation. The clinical symptoms of Leigh syndrome, the results of muscle biopsy, and the data of magnetic resonance imaging, and biochemical and molecular diagnosis are described in detail. A differential diagnosis is made in a group of mitochondrial encephalomyopathies and in that of conditions with the similar clinical symptomatology.

*Key words:* children, Leigh's subacute necrotizing encephalomyopathy, floppy infant, lactate acidosis, *Surf1* gene.

© Коллектив авторов, 2009

*Ros Vestn Perinatol Pediat* 2009; 6:58–63

Адрес для корреспонденции: Михайлова Светлана Витальевна — к.м.н., врач-невролог отделения психоневрологии № 2 Российской детской клинической больницы Росздрава

117513 Москва, Ленинский проспект, д. 117

Захарова Екатерина Юрьевна — к.м.н., зав.лаб. наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра РАМН

115478 Москва, ул.Москворечье, д. 1

Харламов Дмитрий Алексеевич — к.м.н., вед. научн. сотр. отдела психоневрологии и эпилептологии МНИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Ильина Елена Степановна — к.м.н., зав.отделением психоневрологии № 2 Российской детской клинической больницы Росздрава

117513 Москва, Ленинский проспект, д. 117

Сухоруков Владимир Сергеевич — д.м.н., проф., рук. НИЛ общей патологии МНИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий

Балина Елена Альбертовна — зав. отделением неврологии Республиканской детской больницы

167004 Сыктывкар, ул. Пушкина 116/6

Лузин Анатолий Владимирович — врач-невролог отделения неврологии Республиканской детской больницы

167004 Сыктывкар, ул. Пушкина

Цыганкова Полина Георгиевна — научн.сотр.лаб. наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра РАМН

Митохондриальные энцефаломиопатии — обширная группа заболеваний, относящихся к особому классу наследственной патологии человека — митохондриальным болезням. Нарушение работы дыхательной цепи митохондрий во всех энергозависимых органах (мозге, почках, печени, миокарде, скелетных мышцах) при митохондриальных болезнях обусловлено генными мутациями и характеризуется различными клиническими проявлениями. Митохондриальные болезни относятся к мультисистемным заболеваниям, что затрудняет их диагностику на ранних этапах в связи с наличием выраженного клинического, биохимического и молекулярно-генетического полиморфизма, а также большого числа атипичных форм [1–5].

Первые клинические описания отдельных нозологических форм митохондриальных болезней появились в середине XX века, однако только в 80-х годах были расшифрованы первичные биохимические дефекты и предложена их первая классификация [3].

В последнее время открыто большое число разнообразных митохондриальных заболеваний, суммарная частота которых, по разным оценкам, колеблется от 1:5000 до 1:10 000 живых новорожденных [1, 2].

Характерными признаками заболеваний из группы митохондриальных болезней являются вовлечение в патологический процесс многих органов и систем, прогрессирующее или волнообразное с медленным прогрессированием течение и лактат-ацидоз. Для врачей-неврологов большой интерес представляют митохондриальные заболевания, протекающие с вовлечением в патологический процесс нервной системы. Данное обстоятельство обусловлено тем, что большинство митохондриальных болезней протекает под маской заболеваний ненаследственной природы, таких как острые диссеминированные энцефаломиелиты, токсические энцефалопатии, перинатальные поражения нервной системы и др. М. Hirano и соавт. [6] отмечают, что вариабельность повреждений центральной нервной системы в значительной степени зависит от возраста пациента. У младенцев и детей раннего возраста характерно поражение глубоких структур мозга (базальных ядер и ствола мозга), а в юношеском возрасте или у взрослых чаще выявляется корковая дисфункция (деменция, эпилепсия, инсультоподобные эпизоды, атаксия, мигреноподобные приступы).

Учитывая редкость отдельных нозологических форм митохондриальных болезней, каждый клинический случай можно считать уникальным. Описание особенностей течения заболевания, лабораторных и нейрорадиологических данных позволяет расширить знания об этой группе патологических состояний. Настоящая статья посвящена собственному клиническому наблюдению одной из нозологических форм митохондриальной патологии — подострой некротизирующей энцефаломиопатии (болезни, или синдрома Лея). В англоязычной литературе заболевание называется «Leigh syndrome». Чтобы не вносить путаницу в представления педиатров и неврологов, мы придерживаемся традиционного для русскоязычной литературы термина — «синдром Лея». В последнее время применяется также название — синдром Ли, что можно считать синонимом.

### Историческая справка

В 1951 г. доктор Denis Leigh опубликовал первое клиническое описание ребенка, страдающего подострой некротизирующей энцефаломиопатией. В возрасте 6,5 мес у ребенка появились быстро прогрессирующие нарушения психомоторного развития. Болезнь протекала в течение 6 нед и закончилась летальным исходом. При аутопсии обнаружены симметричные участки губчатой дегенерации с пролиферацией мелких сосудов в покрывке ствола мозга, таламусе, мозжечке, задних столбах спинного мозга и в зрительных нервах [7].

К настоящему моменту в литературе описаны сотни случаев синдрома Лея. Одно из таких описаний было опубликовано в отечественной литературе в 2006 г. [8]. Примечательно, что аналогичная нашему случаю мутация привела к несколько отличающейся клинической картине заболевания.

### Этиология и патогенез

Синдром Лея имеет выраженный генетический полиморфизм. Заболевание может быть обусловлено мутациями митохондриальной ДНК (гены, кодирующие субъединицы комплексов дыхательной цепи митохондрий или транспортные РНК), мутациями ядерных генов, кодирующих полипептиды комплексов дыхательной цепи митохондрий (NDUFS4, NDUFS5, NDUFS6, NDUFS7, NDUFS8, NDUFV1, SDHA), мутациями ядерных генов, контролирующих сборку дыхательных комплексов на митохондриальной мембране (SURF1, COX10, COX15, SCO2, BCS1L) [2, 3, 5, 9, 10].

### Клинические проявления

Клинические проявления синдрома Лея достаточно разнообразны и характеризуются различным возрастом начала заболевания, разными темпами прогрессирования, преимущественным вовлечением в патологический процесс разных отделов центральной или периферической нервной системы.

Синдром Лея дебютирует в детском и подростковом возрасте с пиком манифестации на первом году жизни. Как правило, начало заболевания приходится на первые месяцы жизни и часто совпадает с течением инфекционных заболеваний, сопровождающихся высокой температурой. Иногда началу заболевания предшествует профилактическая прививка. Течение заболевания обычно прогрессирующее с быстрым фатальным исходом в течение несколько месяцев или недель от появления первых клинических симптомов, но описаны случаи с более медленным прогрессированием [3, 4, 11].

Основные клинические проявления при манифестации заболевания в раннем возрасте следующие: утрата ранее приобретенных психомоторных навыков, генерализованная мышечная гипотония, проблемы со вскармливанием (слабое сосание, нарушения глотания, снижение аппетита, повторные рвоты, неустойчивый стул), прогрессирующее снижение зрения вследствие атрофии зрительного нерва и/или пигментной дегенерации сетчатки, прогрессирующая наружная офтальмоплегия, снижение слуха, ротаторный нистагм, атаксия и эпилептические приступы. По мере прогрессирования заболевания нарастают неврологические нарушения: диффузная мышечная гипотония трансформируется в спастический тетрапарез, учащаются эпилептические приступы, развивается смешанный бульбарно-псевдобульбарный паралич. Другими частыми симптомами являются за-

держка роста, дизартрия. Нередко наблюдаются дыхательные нарушения в виде изменения ритма дыхания (диспноэ, апноэ), которые могут быть причиной летального исхода [2—4, 11, 12].

При манифестации синдрома Лея в более старшем возрасте ведущими клиническими симптомами являются атаксия, экстропирамидные нарушения и прогрессирующий интеллектуальный дефицит [2].

### Диагностика

При проведении магнитно-резонансной томографии головного мозга обнаруживают симметричные очаги повышения интенсивности сигнала в T2-взвешенном режиме в перивентрикулярном белом веществе, мозжечке. Характерным признаком являются очаги некрозов в области скорлупы, бледного шара, хвостатых ядер, таламусов, черной субстанции и покрывке ствола головного мозга. Отмечается вариабельность нейрорадиологических признаков. Так, в одной из последних публикаций [13], посвященных этой проблеме, постоянным признаком была атрофия мозга, а поражение базальных ганглиев было выявлено у 2 из 8 больных, у 4 пациентов встречались явления демиелинизации и у 3 были обнаружены изменения ствола мозга и субталамических ядер. Магнитно-резонансная спектроскопия выявляет снижение содержания N-ацетиласпартата и повышение уровня лактата в пораженных отделах мозга [3, 4, 12, 14].

При биохимическом исследовании мышечного биоптата обнаруживают изолированные или сочетанные дефекты дыхательных комплексов. В крови определяется повышение уровня лактата, кетоновых тел [2—4, 10, 12].

В качестве иллюстрации приводим выписку из истории болезни пациента.

Ребенок Л.И. поступил впервые в отделение психоневрологии № 2 РДКБ Росздрава в возрасте 3 лет 2 мес. Родители предъявляли жалобы на утрату ребенком двигательных навыков, невозможность ходьбы, тремор рук и головы, шаткость в положении сидя.

Из анамнеза заболевания: родители считают ребенка больным с возраста 1 года 1 мес, когда стали обращать внимание на неустойчивость походки. В возрасте 1 год 4 мес после перенесенного острого респираторного заболевания двигательные нарушения стали явными — стала заметна шаткость походки, ребенок «приволакивал» правую стопу при ходьбе, появилось косоглазие. В 2 года 3 мес присоединился тремор рук, с большей выраженностью справа. Двигательные нарушения постепенно прогрессировали — к 3 годам ребенок перестал самостоятельно вставать и ходить, неуверенно сидел. Психоречевое развитие без ухудшения — мать отмечала увеличение словарного запаса, формирование фразовой речи.

Из анамнеза жизни: ребенок от 2-й беременности (1-я беременность завершилась родами, мальчик

здоров), протекавшей на фоне угрозы выкидыша на сроке 36 нед, маловодия. Мать страдает нейроциркуляторной дистонией по гипертоническому типу, ожирением 3-й степени, миопией 2-й степени. Роды вторые, в срок. Однократное нетугое обвитие пуповины вокруг шеи. Масса тела при рождении 3320 г, длина 54 см, окружность головы 35 см. Закричал сразу, оценка по шкале Апгар 8—9 баллов. Развитие ребенка до 1 года 1 мес соответствовало возрасту. Перенесенные заболевания: острые респираторные вирусные инфекции, бронхит, острый катаральный отит.

Наследственность — не отягощена, кровнородственный брак отрицается.

При поступлении состояние средней тяжести. Мальчик пониженного питания. Отмечена задержка физического развития — масса тела 10 кг, рост 84 см. Окружность головы — 49,5 см. Кожные покровы бледные, чистые. Выраженный гипертрихоз туловища и конечностей. Видимые слизистые розовые, влажные. Лимфатические узлы не увеличены. Носовое дыхание не затруднено. Ритм дыхания неправильный — периоды правильного ритма чередуются с периодами учащения частоты дыхания, при этом самочувствие не страдает и цвет кожных покровов не меняется. Сердечные тоны громкие, ритмичные, короткий систолический шум на верхушке. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации. Печень и селезенка не увеличены. Стул, диурез не нарушены.

### Неврологический статус

Общемозговых и менингеальных симптомов нет. Черепные нервы: наружный офтальмопарез, сходящееся косоглазие OD<OS, легкий парез мимической мускулатуры справа по центральному типу, конвергирующий нистагм, практически постоянный мелкоамплитудный вертикальный нистагм с ротаторным компонентом, девиация языка вправо, фибриллярные подергивания в мышцах языка. Двигательная сфера: голову держит, сидит с поддержкой, опора на ноги слабая. Кифоз грудного отдела за счет слабости мышц. При поддержке походка атактико-полиневритическая. Диффузная мышечная гипотония с симптомами «свободных надплечий», «шарфа», крыло-видных лопаток, «складного ножа», переразгибанием в коленных суставах при опоре. Гипотрофии мышц диффузные, преимущественно выражены в дистальных отделах, больше в ногах. Мышцы при пальпации имеют «тестоватую» консистенцию. Гипотрофия мышц асимметрична на нижних конечностях — разница в объеме бедер, голей составляет до 0,5 см, D>S. Сухожильные рефлексы с рук D>S, снижены, коленные и ахилловы резко снижены, без асимметрии. Непостоянно вызываются патологические пирамидные рефлексы Бабинского, Россолимо. Брюшные рефлексы живые, симметричные. В координаторной сфере выраженная статическая и динамическая атак-

сия, при закрытых глазах атаксия резко усиливается. Речь скандированная. Дисметрия и тремор при выполнении координаторных проб, D<S. Высшие корковые функции: в сознании, на осмотр реагирует адекватно, речь фразовая, игрушками интересуется, контактен, улыбается. По ориентировочной оценке грубого снижения интеллекта нет.

### Результаты обследования

Клинический анализ крови, биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, мочевины, креатинин, глюкоза, аланин- и аспартат- аминотрансферазы, билирубин общий, калий, натрий, кальций, фосфор, щелочная фосфатаза, креатинфосфокиназа), клинический анализ мочи, копрограмма — в пределах нормы.

Электромиография накожная в возрасте 2 лет: спонтанной активности нет, данных, свидетельствующих о первично-мышечном поражении, нет. Электронейромиография в том же возрасте: признаки невралного поражения по смешанному типу (с преобладанием демиелинизации).

Электронейромиография в возрасте 3 лет 2 мес: при накожном отведении биопотенциалов с симметричных мышц верхних и нижних конечностей в покое спонтанной активности переднерогового и денервационного характера не определяется. При сокращении выявляются кривые интерференционного типа, разреженные, преимущественно с нижних конечностей, с тенденцией к залпам.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: печень 94×38 мм (увеличена), паренхима с подчеркнутым сосудистым рисунком. Поджелудочная железа 16×8×17 мм (увеличена), контуры ровные, паренхима умеренно неоднородна; селезенка 63×22 мм (не увеличена), подчеркнут сосудистый рисунок; стенка желчного пузыря не изменена, в просвете осадок на ¼; почки расположены обычно, левая — 69×24 мм, правая — 65×25 мм, паренхима без особенностей, чашечно-лоханочная система с плотными стенками.

Электроэнцефалограмма: без клинически значимых изменений.

ЭКГ: синусовая аритмия с частотой сердечных сокращений 111—125 в минуту. Нормальное направление электрической оси сердца. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

Анализ ликвора — цитоз 0,3/мм<sup>3</sup>, белок — 0,53 г/л (норма до 0,42 г/л)

Концентрация лактата в крови 4,2 ммоль (норма до 2,0 ммоль), в ликворе 3,0 ммоль (норма до 2,2 ммоль).

Магнитно-резонансная томограмма головного мозга — без особенностей.

Ребенок осмотрен окулистом: бледность, монотонность дисков зрительных нервов, макулярный рефлекс ступеван, зернистость сетчатки. Заклю-

чение: макулодистрофия, частичная атрофия зрительных нервов.

Клинический фенотип ребенка, динамика заболевания с утратой в первую очередь двигательных навыков, высокий уровень лактата в крови и ликворе позволили заподозрить заболевание из группы митохондриальных энцефаломиопатий. С целью уточнения диагноза для проведения мышечной биопсии ребенок был направлен в Московский НИИ педиатрии и детской хирургии.

Мышечная биопсия выполнена в возрасте 3,5 лет. Использованы следующие методы исследования: световая микроскопия (окраска гематоксилином и эозином и модифицированным методом Гомори замороженных срезов, окраска по Косу, гистохимическое выявление сукцинатдегидрогеназы, цитохромоксидазы и липидов, двойное окрашивание на сукцинатдегидрогеназу и цитохромоксидазу, морфометрия, окраска гематоксилином и эозином и фосфорновольфрамовой кислотой — гематоксилином парафиновых срезов, гистохимическое выявление гликогена по Шабдашу), электронная микроскопия. Описание: Общий план строения скелетно-мышечной ткани и кожи не изменен. Перимизий несколько расширен, других патологических изменений со стороны соединительнотканых оболочек не выявлено. Размеры мионов, размеры и распределение мышечных ядер, характер исчерченности соответствуют норме. Форма мионов — тенденция к округлению волокон. Атрофированных и некротизированных мышечных волокон нет. Типы мионов распределены мозаично, их количественное соотношение в пределах норм. Патологических включений и признаков структурных миопатий не обнаружено. Распределение и общая активность исследованных ферментов: во многих мышечных волокнах определяется субсарколеммальное снижение их активности. «Рваных» красных волокон (RRF) нет. Распределение липидов, кальция и гликогена в норме. Ультраструктурные характеристики миофибрилл, сарколеммы, T-системы значительно не изменены. Грубых изменений количества и размеров митохондрий нет. Во многих митохондриях определяются мелкие интрамитохондриальные включения неясной природы. Ультраструктура кожи — без выраженных патологических особенностей, за исключением аномальных скоплений грубоизмененных увеличенных митохондрий в эпидермоцитах и соединительнотканых элементов. Заключение — морфологические признаки полисистемной митохондриальной недостаточности. Данные мышечной биопсии подтвердили предположение о митохондриальной энцефаломиопатии, однако конкретная нозологическая форма не была установлена.

Молекулярно-генетические данные. В лаборатории наследственных болезней обмена Медико-генетического научного центра РАМН проведено исследование наиболее распространенных мутаций в генах митохонд-

риальной ДНК АТФазы 6, транспортной РНК лейцина и ядерного гена SURF1. В гене SURF1 выявлена мутация c845delCT в гомозиготном состоянии.

Лечение: калия оротат, рибоксин, глицин, дибазол, актовегин, церебролизин; курсы коэнзима Q<sub>10</sub>, витамина С, рибофлавина, никотинамида, витамина Е. На введение левокарнитина отмечалась рвота, в связи с чем препарат был отменен.

На фоне терапии состояние оставалось стабильным в течение 8 мес. У ребенка увеличилась двигательная активность — начал ползать, за одну руку ходил более уверенно, стал сидеть, ходить у опоры, уменьшился тремор рук. Увеличился объем движения глазных яблок. В возрасте 3 лет 10 мес появилась выраженная вялость, бледность, отмечалась однократная рвота, утрата сознания, нарушение дыхания до полной остановки, сердечная деятельность не нарушалась, находился в отделении реанимации в течение 2 сут на искусственной вентиляции легких. В дальнейшем отмечалось усиление нистагма, появилось поперхивание, дизартрия, гнусавый оттенок голоса, снижение двигательной активности. Быстрое прогрессирование заболевания привело к смерти в возрасте 4,5 лет.

### Обсуждение

Точная диагностика митохондриальных болезней представляет большие трудности. Клиническая картина не всегда полностью укладывается в рамки конкретного синдрома, что связано с выраженной генетической гетерогенностью (мутации нескольких ядерных генов и генов митохондриальной ДНК) и эффектом гетероплазии в случае мутаций митохондриальной ДНК [3, 5, 9, 10].

У обследованного нами пациента на основании сочетания прогрессивного характера течения заболевания, мышечной гипотонии, атактического синдрома, полиневритического синдрома, поражения со стороны глазодвигательных нервов, наличия лактат-ацидоза было предположено наследственное нейрометаболическое заболевание из группы митохондриальных энцефаломиопатий. Внутри группы наследственных болезней обмена, имеющих сходную клинико-нейрорадиологическую картину, дифференциально-диагностический ряд включал синдром Кернса—Сейра, синдром невропатии, атаксии, пигментной дегенерации сетчатки (синдром NARP), синдром сенсорной атаксии, дизартрии и офтальмопареза (синдром SANDO) [2, 3, 13, 15]. Как и у обследуемого нами пациента, ведущими клиническими синдромами при вышеперечисленных заболеваниях являются прогрессирующее течение, атактический и полиневритический синдромы, офтальмопарез. Отличительной особенностью синдрома Лея от синдрома NARP служит отсутствие прогрессирующей задержки интеллектуального развития, что было отмечено у нашего пациента. Отсутствие пигментной дегенерации

сетчатки ставило под сомнение наличие синдромов NARP и SANDO, хотя и не позволяло полностью исключить их течение. При синдромах NARP и SANDO в отличие от синдрома Лея появление первых симптомов обычно приходится на более поздний возраст, а течение заболевания в отличие от синдрома Лея характеризуется более медленным прогрессированием.

Магнитно-резонансная томография головного мозга помогает в диагностике многих наследственных заболеваний. В большинстве наблюдений выявляются характерные изменения, указывающие на определенную нозологическую форму. При синдроме Лея наличие симметричных билатеральных некрозов в области подкорковых ганглиев является патогномичным признаком. В то же время отсутствие указанных изменений не исключает синдрома Лея, что мы и наблюдали у нашего пациента. Один из информативных методов выявления митохондриальных болезней — морфологическое исследование мышечного биоптата. Однако обнаруженные изменения не позволяют верифицировать точную форму митохондриального заболевания. Так и у обследованного нами пациента морфологически были выявлены неспецифические признаки митохондриальных нарушений, не позволившие установить конкретную нозологическую форму заболевания. Следует отметить, что морфологическое исследование мышечного биоптата без количественной оценки активности ферментов митохондрий не является информативным для болезни синдрома Лея [12].

Для подтверждения диагноза необходимо проведение специализированной ДНК-диагностики, что и было сделано в нашем случае. По данным литературы, наиболее частой причиной синдрома Лея являются мутации в генах АТФазы 6 (митохондриальная ДНК) и SURF1 (ядерная ДНК) [1—3, 5, 9, 10, 16]. В лаборатории наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра РАМН был проведен анализ на распространенные мутации в этих генах, что позволило установить точный диагноз нашему пациенту — синдром Лея, обусловленный c845delCT мутацией гена SURF1 (гомозигота).

К сожалению, до последнего времени не разработано эффективное лечение митохондриальных болезней. В основном применяются препараты — переносчики электронов в дыхательной цепи митохондрий, различные кофакторы, антиоксиданты [8, 17]. Указанные лекарственные средства почти всегда приводят к улучшению состояния пациентов, но, это улучшение, как правило, временное.

### Заключение

Описанное выше клиническое наблюдение позволяет выделить основные клинические симптомы и лабораторные данные, свидетельствующие о наличии синдрома Лея:

- прогрессирующее течение заболевания с постепенной утратой двигательных навыков при минимальных нарушениях психоречевого развития;
- наружный офтальмопарез;
- атаксия;
- выраженная мышечная гипотония;
- полиневритический, миопатический синдромы в сочетании с умеренно выраженными пирамидными симптомами;
- выраженная тестообразная консистенция мышц при пальпации;
- нарушение ритма дыхания;

- гипертрихоз туловища и конечностей;
- повышение уровня лактата в крови и в цереброспинальной жидкости;
- морфологические признаки полисистемной митохондриальной недостаточности по данным мышечной биопсии.

На представленном клиническом примере нам хотелось бы подчеркнуть значение комплексного обследования больных с подозрением на наличие митохондриальных болезней. Такое обследование должно включать весь арсенал современных инструментальных и лабораторных методов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Захарова Е.Ю. Болезни дыхательной цепи митохондрий: классификация, диагностика и лечение // Клин. генетика 2002. № 1. С. 4 — 10.
2. Краснопольская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ. Справочное пособие для врачей. М.: ООО «Центр социальной адаптации и реабилитации детей «Фохат», 2005. С. 78—79.
3. Петрухин А.С. Неврология детского возраста / Учебник. М.: Медицина, 2004. С. 414—416.
4. Child Neurology / edited by J.H. Menkes, H.B. Sarnat, B.L. Maria. 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2006. P. 150—151, 403, 835.
5. DiMauro S., Schon E.A. Mitochondrial respiratory-chain diseases // New Eng. J. Med. 2003. Vol. 348. P. 2656—2668.
6. Hirano M., Kaufmann P., De Vivo D. et al. Mitochondrial neurology I: encephalopathies / In: Mitochondrial Medicine. S. Di Mauro, M. Hirano, E.A. Schon (eds.). Informa Healthcare, 2006. P. 27—44.
7. Leigh D. Subacute necrotizing encephalomyelopathy in an infant // J. Neurol. Neurosurg. Psych. 1951. Vol. 14. P. 216—222.
8. Николаева Е.А., Яблонская М.И., Барсукова П.Г. и др. Болезнь Лея, обусловленная мутацией гена SURF1: диагностика и подходы к терапевтической коррекции. Росс. вестн. перинатол. и педиатр. 2006. № 2. С. 27—31.
9. Adams P.L., Lightowers R.N., Turnbull D.M. Molecular analysis of cytochrome c oxidase deficiency in Leigh's syndrome // Ann. Neurol. 1997. Vol. 41. P. 268—270.
10. Moslemi A.R., Tulinius M., Darin N. et al. SURF1 gene mutations in three cases with Leigh syndrome and cytochrome c oxidase deficiency // Neurology. 2003. Vol. 61. P. 991—993.
11. Барашнев Ю.И., Бахарев В.А., Новиков П.В. Диагностика и лечение врожденных и наследственных заболеваний у детей. М.: Триада-Х, 2004. 180 с.
12. Amato A.A., Russell J.A. Neuromuscular Disorders. McGrawHill, 2008. P. 640—641.
13. Xie S., Xiao J.X., Oi Z.Y. et al. Heterogeneity of magnetic resonance imaging in Leigh syndrome with SURF1 gene 604GC mutation // Clin. Imaging. 2009. Vol. 33. P. 1—6.
14. Savoirdo M., Zeviani M., Uziel G., Farina L. MRI in Leigh syndrome with SURF1 gene mutation // Ann. Neurol. 2001. Vol. 51. P. 138—139.
15. Ostergaard E., Bradinova I., Ravn S.H. et al. Hypertrichosis in patients with SURF1 mutations // Am. J. Med. Genet. 2005. Vol. 138A. P. 384—388.
16. DiMauro S., De Vivo D.C. Genetic heterogeneity in Leigh syndrome // Ann. Neurol. 1996. Vol. 40. P. 5—7.
17. Haginoya K., Miyabayashi S., Kikuchi M. et al. Efficacy of idebenone for respiratory failure in a patient with Leigh syndrome: a long-term follow-up study // J. Neurol. Sci. 2009. Vol. 278. P. 112—114.

Поступила 20.10.09