

Е.П. Колесникова¹, Л.М. Кузенкова^{1, 2}, К.В. Савостьянов¹, О.В. Глоба¹, Т.В. Подклетнова¹¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

Клинические случаи лейкоэнцефалопатии с преимущественным поражением ствола мозга, спинного мозга и повышенным содержанием лактата при МР-спектроскопии (митохондриальная аспартил-тРНК-синтетазная недостаточность)

Контактная информация:

Колесникова Екатерина Павловна, аспирант отделения психоневрологии и психосоматической патологии НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-04-09, e-mail: e.p.kolesnikova.nczd@gmail.com

Статья поступила: 05.11.2015 г., принята к печати: 25.12.2015 г.

Лейкоэнцефалопатия с преимущественным поражением ствола мозга, спинного мозга и повышенным содержанием лактата при МР-спектроскопии — это наследственное заболевание, характеризующееся медленно прогрессирующими мозжечковыми, пирамидными расстройствами, нарушениями, свидетельствующими о поражении задних столбов спинного мозга, и высокоспецифичными изменениями по данным МРТ и МР-спектроскопии головного и спинного мозга. Заболевание из группы ядерно наследуемых митохондриальных энцефалопатий, обусловлено мутацией в гене *DARS2*, характеризуется недостаточностью митохондриальной аспартил-тРНК-синтетазы. В статье представлены история описания заболевания, его генетические основы, особенности клинической картины, критерии диагностики, а также описаны 2 клинических случая заболевания у девочек в возрасте 9 и 17 лет.

Ключевые слова: дети, лейкоэнцефалопатия с преимущественным поражением ствола мозга, спинного мозга и повышенным лактатом при МР-спектроскопии, клиническая картина, диагностика.

(Для цитирования): Колесникова Е. П., Кузенкова Л. М., Савостьянов К. В., Глоба О. В., Подклетнова Т. В. Клинические случаи лейкоэнцефалопатии с преимущественным поражением ствола мозга, спинного мозга и повышенным лактатом при МР-спектроскопии (митохондриальная аспартил-тРНК-синтетазная недостаточность). *Вопросы современной педиатрии*. 2015; 14 (6): 724–731. doi: 10.15690/vsp.v14i6.1483

Ye.P. Kolesnikova¹, L.M. Kuzenkova^{1, 2}, K.V. Savostyanov¹, O.V. Globa¹, T.V. Podkletnova¹¹ Scientific Centre of Children Health, Moscow, Russian Federation² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Clinical Cases of Leukoencephalopathy with Predominant Lesion of the Brain Stem, Spinal Cord and High Blood Lactate in the MR Spectroscopy (Mitochondrial Aspartyl-tRNA-Synthetase Deficiency)

Leukoencephalopathy with predominant lesion of the brain stem, spinal cord and high blood lactate in the MR spectroscopy is a hereditary disease characterized by slowly progressing cerebellar, pyramidal disorders, disorders involving the lesion of posterior columns of the spinal cord and highly specific changes according to the data of MRI and magnetic resonance spectroscopy of the brain and spinal cord. This disease is one of nuclear inherited mitochondrial encephalomyopathies, caused by mutations in the *DARS2* gene and characterized by mitochondrial aspartyl-tRNA-synthetase deficiency. This article presents the record of the disease description, its genetic basis, clinical features and diagnostic criteria. The article describes two clinical cases of the disease in 9-year and 17-year old girls.

Key words: children, leukoencephalopathy with predominant lesion of the brain stem, spinal cord and high blood lactate in the MR spectroscopy, clinical aspect, diagnosis.

(For citation): Kolesnikova Ye. P., Kuzenkova L. M., Savostyanov K. V., Globa O. V., Podkletnova T. V. Clinical Cases of Leukoencephalopathy with Predominant Lesion of the Brain Stem, Spinal Cord and High Blood Lactate in the MR Spectroscopy (Mitochondrial Aspartyl-tRNA-Synthetase Deficiency). *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2015; 14 (6): 724–731. doi: 10.15690/vsp.v14i6.1483

ВВЕДЕНИЕ

Митохондрии — это уникальные органеллы эукариотической клетки, осуществляющие процессы энергетического метаболизма, которые находятся под двойным генетическим контролем — митохондриальной и ядерной ДНК. Митохондриальный геном кодирует 13 субъединиц комплексов дыхательной цепи, 22 тРНК и 2 рРНК, необходимых для синтеза митохондриальных белков. Более 99% митохондриальных белков кодируются ядерным геномом. Это факторы транскрипции, трансляции и репликации митохондриальной ДНК, компоненты транспорта белков в митохондрии, белки-переносчики электронов, митохондриальные транслоказы. Таким образом, митохондриальные заболевания могут быть связаны с дефектом как митохондриального, так и ядерного генома.

Одним из органов-мишеней при митохондриальных заболеваниях является нервная система [1, 2]. В последние годы в качестве общего признака митохондриальных заболеваний указывают роль поражения белого вещества головного мозга [3–5]. Лейкоэнцефалопатия с преимущественным поражением ствола мозга, спинного мозга и повышенным содержанием лактата при МР-спектроскопии (англ. Leukoencephalopathy with Brain stem and Spinal cord involvement and Lactate elevation, LBSL), или митохондриальная аспартил-тРНК-синтетазная недостаточность, — это ядерно наследуемая митохондриальная энцефалопатия, которая характеризуется медленным прогрессированием мозжечковых, пирамидных расстройств, нарушениями, свидетельствующими о поражении задних столбов спинного мозга, и высокоспецифичными изменениями по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) и МР-спектроскопии головного и спинного мозга [6, 7].

Первые сообщения о заболевании относят к 2002 г., когда Van der Клаар и соавт. впервые описали новую патологию у 8 пациентов с однотипными лейкодегенеративными изменениями по данным МРТ и повышением уровня лактата по данным МР-спектроскопии в пораженном белом веществе головного мозга [9]. Однако до настоящего момента существует много неясных аспектов патогенеза и лечения этого заболевания, а также трудностей в постановке диагноза в связи с его редкой встречаемостью в рутинной практике врача. Заболевание входит в перечень редких (орфанных) заболеваний, установленных Министерством здравоохранения Российской Федерации, и требует мультидисциплинарного подхода в диагностике и лечении [8].

Ниже представляем 2 собственных клинических наблюдения LBSL у девочек в возрасте 9 и 17 лет.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 1

Пациентка Е., возраст 9 лет. Из анамнеза известно, что девочка родилась от 2-й беременности (1-я — медицинский аборт), протекавшей с токсикозом в I триместре, угрозой прерывания в 18–32 нед, гестозом второй половины беременности, хронической гипоксией плода, анемией, аутоиммунным тиреоидитом у матери (выявлен на сроке 20 нед, лечилась препаратами йода). Роды первые, на 41-й нед, с длительным безводным промежутком (5 ч 40 мин), двукратным обвитием пуповины вокруг шеи плода. Масса тела при рождении — 3740 г, длина тела —

52 см, оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов. Раннее моторное развитие соответствовало возрасту, речевое — с задержкой: голову держит с 3 мес, сидит с 7 мес, стоит у опоры с 8 мес, ходит с 1 года, к году произносила отдельные слова-слоги, простые фразы — с 2,5 лет.

В 3 года родители стали отмечать моторную неловкость: девочка не умела прыгать на одной ноге, также отмечено изменение походки в виде неуверенности и шаткости при ходьбе. В 3 года 8 мес остро возник сходящийся страбизм слева, по поводу чего девочка проконсультирована офтальмологом и неврологом. Было назначено аппаратное лечение, а также курс ноотропной терапии с положительным эффектом в виде уменьшения угла косоглазия.

МРТ головного мозга впервые проведена в возрасте 7 лет. Обнаружена картина лейкопатии, в связи с чем девочка госпитализирована в МНИИ педиатрии и детской хирургии (Москва), где по данным повторной МРТ головного мозга констатирована картина лейкопатии без динамики. При проведении электронейромиографии установлены признаки негрубого аксонального поражения, затронувшего *n. peroneus* и *n. medianus*, которые были расценены как изменения вторичного характера.

Девочка осмотрена генетиком, который рекомендовал исключить LBSL и провести дифференциальную диагностику с поздними формами митохондриальной лейкодистрофии.

Впервые ребенок госпитализирован в отделение психоневрологии и психосоматической патологии НИИ педиатрии Научного центра здоровья детей (Москва) в феврале 2015 г. в возрасте 9 лет с жалобами на утомляемость при физической нагрузке и избыточных внешних раздражителях (например, шум); шаткость при ходьбе; нарушение звукопроизношения; эпизоды тошноты и рвоты, возникающие на фоне полного здоровья; снижение зрения; трудности в установлении социальных контактов.

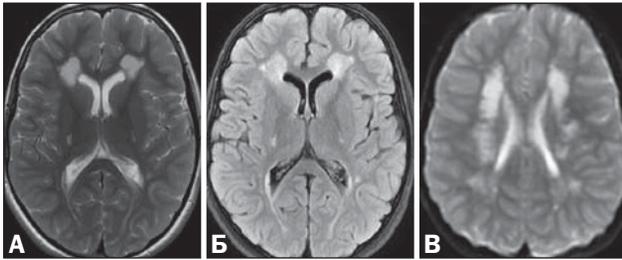
При поступлении

Психоневрологический статус: общемозговой и менингеальной симптоматики не выявлено. Высшие психоместические функции: эмоционально лабильна, поведение дистимичное, сниженный фон настроения. Навыки сформированы по возрасту. Сон спокойный, засыпание не затруднено. Интересы: чтение книг. В деятельности медлительна, быстро истощаема при умственной и физической нагрузке. Внимание концентрирует недостаточно. Память механическая. В собственной речи использует простые фразы, лексико-грамматические нормы языка полностью не усвоены, звукопроизношение нарушено (дизартрия). Отмечаются кратковременный зрительный контакт, непереносимость тактильного контакта, выраженный симбиоз с матерью.

Черепная иннервация

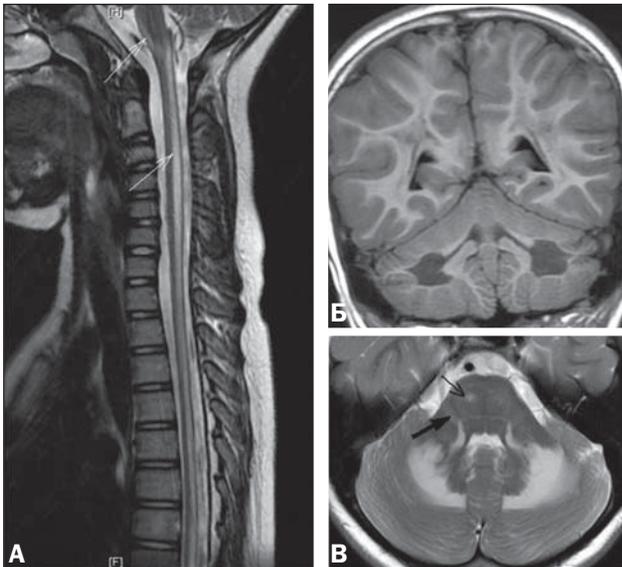
- I п. — на запахи реагирует.
- II п. — взгляд фиксирует, следит за предметами, цвета различает.
- III, IV, VI пп. — птоза нет, глазные щели асимметричны, D > S, экзофтальма нет. Мелкоразмашистый горизонтальный нистагм в крайних отведениях глазных яблок. Нарушение плавности прослеживания взором за предметом, объем движений глазных яблок

Рис. 1. Структура поражения белого вещества у пациентки Е., 9 лет



Примечание. А–В — аксиальные срезы на уровне боковых желудочков. А — режим T₂ — симметричное повышение сигнала от перивентрикулярного белого вещества, в области задней ножки внутренней капсулы; Б — режим T₂ FLAIR FS, тот же срез; В — режим DWI — симметричное повышение сигнала от перивентрикулярного белого вещества.

Рис. 2. Структура поражения белого вещества у пациентки Е., 9 лет



Примечание. А — режим T₂ frse, сагиттальный срез — поражение моста и спинного мозга (белые стрелки); Б — режим T₁, коронарный срез — симметричное поражение перивентрикулярного белого вещества при отсутствии поражения U-образных волокон, симметричное поражение белого вещества мозжечка; В — режим T₂ propeller, аксиальный срез на уровне моста мозга — поражение внутриволоковой порции корешка тройничного нерва (толстая черная стрелка), моста мозга и ножек среднего мозга (черная стрелка).

не ограничен. Непостоянный сходящийся страбизм слева. Диплопии нет. Анизокория, D > S, реакция зрачков на свет: прямая и содружественная, живые. Конвергенция и аккомодация не нарушены.

- V п. — движения нижней челюсти не ограничены. Чувствительность кожи лица не нарушена. Болезненности в тригеминальных точках нет. Конъюнктивальный и роговичный рефлексы живые.
- VII п. — мимика лица обеднена, рот полуоткрыт. Лицо асимметрично: сглаженность носогубной складки справа.
- VIII п. — на звуковые стимулы реагирует.
- IX, X пп. — uvula отклонена вправо. Небные занавески подвижны. Глотание и фонация не нарушены. Небный и глоточный рефлексы живые. Саливация не нарушена.

- XI, XII пп. — легкая девиация языка вправо, фибрилляций и фасцикуляций нет. Плечи и лопатки симметричны. Голова по средней линии.

В двигательной сфере: атрофий, гипертрофий скелетной мускулатуры нет. Объем активных и пассивных движений не ограничен. Гипермобильный синдром. Мышечная сила в руках и ногах 4 балла. Сухожильные рефлексы с рук и ног живые, симметричные, рефлексогенные зоны не расширены. Клонусов нет. **Патологические знаки:** слабopоложительный симптом Бабинского слева. Брюшные рефлексы вызываются, симметричные, быстро истощаются. Моторная неловкость. В координаторной сфере отмечается статическая и динамическая атаксия. Изменение походки по типу атактической, на широко расставленных ногах. Поверхностная чувствительность не нарушена. Вегетативная нервная система: эйтония. Тазовые функции не нарушены.

Лабораторное обследование: латентный дефицит железа, незначительное повышение содержания лактата после нагрузки сахарозой до 2,5 ммоль/л (в норме до 2,2 ммоль/л).

Видео-ЭЭГ мониторинг: значительное замедление основанной ритмической активности по сравнению с возрастной нормой; на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) бодрствования и сна зарегистрировано транзитное региональное замедление в виде одиночных и сгруппированных волн δ-, θ-диапазона в правой центрально-теменной области, в структуре которого изредка фиксировались острые волны, по морфологии напоминающие эпилептиформные комплексы острая–медленная волна. Эпилептических приступов и их иктальных ЭЭГ-паттернов за время исследования зарегистрировано не было. Зрительные вызванные потенциалы: замедление проведения зрительной афферентации на кору головного мозга с обеих сторон, больше справа. Слуховые вызванные потенциалы: небольшое замедление проведения по стволу справа.

Консультация логопеда: системное недоразвитие речи 3-го уровня, дизартрия.

Консультация психолога: психастенические черты личности с невротическими реакциями.

Консультация офтальмолога: анизометропия, гиперметропия средней степени, гиперметропический астигматизм OU, амблиопия слабой степени OS, непостоянное монолатеральное сходящееся косоглазие, диски зрительных нервов без патологии.

По данным МРТ у пациентки имеет место картина поражения белого вещества головного и спинного мозга в виде гиперинтенсивного сигнала в режимах T₂ и FLAIR и гипоинтенсивного — в режиме T₁.

Поражение в области:

- пери-, пара- и суправентрикулярно при отсутствии поражения U-образных волокон;
- задних ножек внутренней капсулы;
- центральных и боковых отделов моста;
- белого вещества левой и правой гемисфер мозжечка;
- симметричное поражение семиовальных центров и пирамидных путей головного мозга;
- дорзальных отделов на всем протяжении спинного мозга.

Обнаруженные изменения соответствуют критериям диагностики LBSL по данным МРТ (рис. 1, 2).

Проведено молекулярно-генетическое исследование гена *DARS2*. Методом прямого секвенирования проанализированы экзоны 3 и 5. Выявлены описанные ранее в международной базе (OMIM: 611105) мутации (с. 228–20_21 delTTinsC в интроне 2 в гетерозиготном состоянии и с. 492+2 T>C в интроне 5 в гетерозиготном состоянии), которые приводят к развитию LBSL.

Девочке регулярно проводят курсы ноотропной и метаболической терапии. На фоне лечения отмечена положительная динамика в виде улучшения переносимости физических и умственных нагрузок, нормализации эмоционального фона (купирование психастенического синдрома).

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 2

Пациентка Е., возраст 17 лет. Из анамнеза известно, что девочка родилась от 1-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания с 18-й нед. Роды 1-е, срочные, самостоятельные. Масса тела при рождении — 2860 г, длина — 52 см, оценка по шкале Апгар — 7/8 баллов. Выписана из родильного дома в срок. Раннее развитие соответствует возрасту.

В возрасте 5 лет родители впервые обратили внимание на наличие у ребенка шаткости при ходьбе, однако к неврологу не обращались. В возрасте 7 лет девочка впервые осмотрена неврологом в связи с жалобами на пошатывание при ходьбе, тремор в кистях при эмоциональном напряжении, ухудшение памяти. При осмотре выявлены нижний парапарез по центральному типу, статическая и динамическая атаксия, в связи с чем рекомендовано обследование в условиях стационара, которое проведено не было. Неврологические нарушения постепенно прогрессировали, присоединилась дизартрия. В возрасте 10 лет при проведении МРТ головного мозга по месту жительства у пациентки обнаружены изменения белого вещества головного мозга, ошибочно расцененные как лейкодистрофия, что в дальнейшем не подтвердилось. Позднее была заподозрена LBSL.

Впервые госпитализирована в отделение психоневрологии и психосоматической патологии НИИ педиатрии НЦЗД (Москва) в возрасте 17 лет 5 мес с жалобами на слабость в ногах, неустойчивость и быструю утомляемость при ходьбе, неспособность ходить без поддержки, нарушение звукопроизношения.

При поступлении

Психоневрологический статус: общемозговой и менингеальной симптоматики не выявлено. Высшие психические функции: эмоционально лабильна, поведение дистимичное. Сниженный фон настроения. Навыки сформированы по возрасту. Сон спокойный, засыпание быстрое. Интересы по возрасту. Внимание концентрирует недостаточно. Память механическая, снижена. Речь фразовая, скандированная (дизартрия), словарный запас средний.

Черепная иннервация

- I п. — на запахи реагирует.
- II п. — взгляд фиксирует, следит за предметами, цвета различает.
- III, IV, VI пп. — птоза нет. Глазные щели симметричны, экзофтальма нет. Мелкокоразмашистый горизонтальный нистагм в крайних отведениях глазных яблок,

больше при взгляде влево. Объем движений глазных яблок не ограничен. Страбизма, диплопии нет. Зрачки симметричны, реакция зрачков на свет прямая и содружественная, живые. Конвергенция и аккомодация не нарушены.

- V п. — движения нижней челюсти не ограничены. Чувствительность кожи лица не нарушена. Болезненности в тригеминальных точках нет. Конъюнктивальный и корнеальный рефлексы живые.
- VII п. — мимика лица живая. Лицо симметрично.
- VIII п. — на звуковые стимулы реагирует.
- IX, X пп. — *uvula* по средней линии. Небные занавески подвижны. Глотание и фонация не нарушены. Небный и глоточный рефлексы живые. Саливация не нарушена.
- XI, XII пп. — язык по средней линии. Плечи и лопатки симметричны. Голова по средней линии.

В двигательной сфере: атрофий, гипертрофий скелетной мускулатуры нет. Объем активных движений ограничен в ногах в связи с тонусными нарушениями. Объем пассивных движений не ограничен. Выявлен тетрапарез по центральному типу с преимущественным поражением ног. Мышечный тонус в руках ближе к физиологическому, в ногах повышен в дистальных отделах по спастическому типу, а также повышается при вертикализации в проксимальных отделах ног, $D > S$. Мышечная сила в руках 5 баллов, в ногах — 2–3 балла, $D < S$. Сухожильные рефлексы с рук и ног высокие, с расширением рефлексогенных зон, $D > S$. Клонусов нет. **Патологические знаки:** с рук — рефлекс Россоломо (+), $D \geq S$; с ног — рефлексы Бабинского (+), Гордона (+), Шеффера (+). Брюшные рефлексы не вызываются. Моторная неловкость. В координаторной сфере: статическая и динамическая атаксия. Нарушение походки за счет атаксии и нижнего спастического парапареза. Поверхностная чувствительность не нарушена. Вегетативная нервная система: эйтония. Тазовые функции не нарушены.

Лабораторное обследование: повышения содержания лактата в сыворотке крови натощак и после нагрузки сахарозой не выявлено.

Электроэнцефалографическое исследование: частота α -ритма соответствует возрастной норме, региональный амплитудный градиент смещен из затылочных отделов в теменные и задневисочные, за время исследования эпилептических приступов и их ЭЭГ-паттернов зарегистрировано не было.

Игольчатая электронейромиография: не обнаружено признаков, указывающих на поражение периферического нейромоторного аппарата (скорость проведения импульса по периферическим нервам не нарушена, паттерн рекрутирования потенциалов двигательных единиц полный, их средняя длительность и амплитуда находятся в рамках значений, спонтанной активности нет). Зрительные вызванные потенциалы: существенных нарушений проведения зрительной афферентации на кору не обнаружено.

Консультация психолога: умственное развитие в пределах возрастных критериев, астено-невротические реакции.

Консультация офтальмолога: OU миопический астигматизм, на глазном дне экскавация дисков с обеих сторон.

МРТ головного и спинного мозга (рис. 3–5): картина поражения белого вещества головного и спинного мозга

потеря участка хромосомы) [10, 11]. Установлено, что мутации могут возникать в различных положениях нуклеотидной последовательности гена. Однако наиболее частыми (94%) являются мутации в интроне 2 (сплайсинговые мутации), среди которых наиболее распространена с.228–20_21delTTinsC, а также сплайсинговые мутации в интроне 5 с.492+2T>C и миссенс-мутация экзона 5 с.455G>T (Cys152Phe) [6, 10, 12].

Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Носительство мутаций не характеризуется какой-либо клинической симптоматикой. Как правило, больные являются компаунд-гетерозиготами (имеют 2 гетерозиготные мутации в разных положениях нуклеотидной последовательности гена *DARS2*, в гетерозиготном состоянии). Пациенты с гомозиготной мутацией в гене *DARS2* отличаются атипичной клинической картиной в виде индуцируемых физическими нагрузками атаксии и арефлексии, что сопровождается доброкачественным течением [13].

Ген *DARS2* кодирует синтез фермента аспартил-тРНК-синтетазы, катализирующего присоединение аспарагиновой кислоты к соответствующей ей молекуле митохондриальной тРНК в митохондриях. В результате структура всех белков, кодируемых мтДНК, изменяется, и нарушается работа дыхательной цепи митохондрий. До конца не выяснено специфическое влияние данного гена на работу клеток именно нервной системы, не затрагивая при этом функции клеток других тканей. Несмотря на одинаковый уровень экспрессии гена и снижение аспартил-тРНК-синтетазной активности в разных тканях, не было установлено значимых нарушений активности ферментов комплекса дыхательной цепи митохондрий в культуре кожных фибробластов и лимфоцитах. Доказана «тропность» мутаций гена *DARS2* к поражению клеток нервной системы с преимущественным участием тел нейронов и их аксонов, а не миелиновой оболочки, олигодендрои и астроцитов [11, 12]. В рассмотренных нами клинических случаях мутации, диагностированные у обеих больных, находятся в компаунд-гетерозиготном состоянии по гену *DARS2* и являются наиболее распространенными в российской и европейской популяциях [6, 10, 12].

Клиническая картина LBSL

В представленных нами примерах клиническая картина течения заболевания соответствовала описанным в литературе случаям. Заболевание обычно дебютирует в детском возрасте, хотя известны случаи с началом в неонатальном периоде, с тяжелым течением, быстрым прогрессированием и летальным исходом в раннем детском возрасте [14]. Раннее моторное развитие ребенка в большинстве случаев соответствует норме, двигательные расстройства обычно возникают в детском или подростковом возрасте. Клиническая картина характеризуется нарушением мышечного тонуса по спастическому типу, преимущественно в ногах, что приводит к нарушению походки. Сухожильные рефлексы при этом сохраняются или даже повышаются. В ряде случаев заболевание дебютирует с атаксии при ходьбе и мышечной гипотонии [15] (схожая картина наблюдалась в первом клиническом случае). Также могут наблюдаться тремор, нарушение поверхностной и вибрационной чувствительности в дистальных отделах конечностей, приводящие к раз-

витию сенситивной атаксии. При дальнейшем развитии заболевания возникают нарушение мелкой моторики в руках, дизартрия, снижение когнитивных функций [9, 16]. Нередко развиваются эпилептические приступы [9] и психоорганический синдром.

Диагностика LBSL, встречающейся крайне редко, в рутинной практике может представлять ряд трудностей. Диагноз обычно устанавливают на основании типичной клинической симптоматики и характерных изменений, выявляемых при МРТ головного и спинного мозга, МР-спектроскопии [7]. Течение LBSL характеризуется постепенным прогрессирующим поражением белого вещества головного и спинного мозга при интактной коре больших полушарий, мозжечка, базальных ядер и ядер ствола мозга. Указанные изменения визуализируются в виде топически идентичного избирательного двустороннего диффузного поражения. Реже изменения носят негомогенный («тигроидный») характер.

Диагностические критерии

Существует ряд характерных МР-критериев диагностики LBSL [16, 17]. Главным из них является изменение МР-сигнала (снижение его интенсивности на T₁- и повышение — на T₂-взвешенных изображениях):

- от белого вещества головного мозга при отсутствии или незначительном поражении U-образных волокон;
- от задних канатиков (проводники глубокой чувствительности) и заднего отдела боковых канатиков (кортикоспинальный путь) спинного мозга;
- от пирамид продолговатого мозга и/или медиальной петли на уровне ствола мозга, таламуса и лучистого венца выше таламуса.

К дополнительным критериям относят изменение МР-сигнала:

- от валика мозолистого тела;
- задней ножки внутренней капсулы;
- верхних ножек мозжечка;
- нижних ножек мозжечка;
- ядер и путей тройничного нерва;
- переднего спинномозжечкового пути в продолговатом мозге;
- белого вещества мозжечка.

Также в качестве критериев могут выступать повышение содержания лактата, снижение концентрации N-ацетиласпартата и миоинозитола, а также умеренное снижение уровня холина в пораженном белом веществе при МР-спектроскопии головного мозга (выявляется не во всех случаях).

Для постановки диагноза LBSL по данным МРТ необходимо наличие всех основных и не менее одного дополнительного критерия.

У большинства пациентов выявляется снижение скорости проведения импульса возбуждения при исследовании соматосенсорных вызванных потенциалов. При этом ни повышения уровня лактата в сыворотке крови, ни изменений ликвора в большинстве случаев не отмечается [9, 18, 19].

В представленных клинических случаях LBSL фиксировались все основные и ряд дополнительных МРТ-критериев диагностики этого заболевания. Во втором клиническом случае было также отмечено грубое поражение белого вещества головного мозга с формировани-

ем кист, что соответствовало выраженным изменениям в клинической картине заболевания.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику LBSL проводят с формами патологии нервной системы, протекающими с поражением белого вещества: лейкодистрофиями, воспалительными заболеваниями нервной системы. Для всех форм лейкодистрофий характерны прогрессирующее течение, симметричность поражения, симптомы повреждения белого вещества центральной и периферической нервной системы. Большинство ранних форм лейкодистрофий или лейкоэнцефалопатий характеризуются началом с рождения либо в первом полугодии жизни, в то время как LBSL дебютирует с конца первого года жизни, в среднем в 5–8-летнем возрасте. Дифференциальную диагностику проводят с инфантильными формами метахроматической лейкодистрофии, глобоидно-клеточной лейкодистрофией, инфантильными формами болезни Пелицеуса–Мерцбахера.

Метахроматическая и глобоидно-клеточная лейкодистрофии, в отличие от LBSL, характеризуются нарастающим снижением интеллекта, развитием тяжелого эпилептического синдрома, быстрым прогрессированием заболевания вплоть до терминальной стадии (в среднем в течение 1–2 лет), характеризующейся децеребрационной и декортикационной ригидностью, бульбарным и псевдобульбарным синдромом, сухожильной гипопаретической арефлексией.

Болезнь Пелицеуса–Мерцбахера, как и LBSL, отличается наличием симптомов пирамидных расстройств и МР-признаками поражения белого вещества головного мозга, однако в отличие от LBSL заболевание манифестирует с рождения, выражается задержкой психомоторного развития, ротаторным нистагмом, тремором головы, хореоатетозом, мышечной спастичностью, мозжечковыми расстройствами, паркинсонизмом и характеризуется медленно прогрессирующим течением.

Следует также проводить дифференциальную диагностику LBSL с X-сцепленной адренолейкодистрофией, начальными симптомами которой также являются мозжечковые, пирамидные и интеллектуальные расстройства, нарушение вибрационной чувствительности, что связано с поражением спиноталамического пути. В отличие от LBSL, для X-сцепленной адренолейкодистрофии характерна надпочечниковая недостаточность.

Болезни Крабе, по данным МРТ головного мозга, присуще повышение интенсивности сигнала в T₂-взвешенных изображениях в области полушарий мозжечка и перивентрикулярно с вовлечением в патологический процесс U-образных волокон и грубой подкорково-корковой атрофией вещества головного мозга.

Дебют LBSL может отмечаться после перенесенной инфекции и иметь волнообразное течение, в связи с чем дифференциальную диагностику следует проводить также с острым диссеминированным энцефаломиелитом, очаги демиелинизации при котором, по данным МРТ, располагаются асимметрично, с преимущественным поражением подкорковых областей и относительно сохранным перивентрикулярным белым веществом, имеют нечетко отграниченные края очага поражения и накапливают контраст. При псевдотуморозном течении рассеянного склероза визуализируются контрастно-позитивные очаги

демиелинизации, имеющие выраженный перифокальный отек [20, 21].

Сочетание атаксии и поражения белого вещества головного мозга, задних канатиков, области боковых кортикоспинальных путей может возникать при V₁₂-дефицитном состоянии, однако при нем основные изменения происходят в спинном мозге [10].

Повышение содержания лактата при МР-спектроскопии в крови и ликворе в сочетании с атаксией и изменениями на МРТ характерно также для других митохондриальных заболеваний, но вовлечение канатиков спинного мозга специфично только для LBSL.

Лечение

Этиотропного лечения LBSL к настоящему моменту времени не разработано. Обычно назначают разнообразные методы неспецифического лечения: метаболическую и ноотропную терапию, занятия лечебной физической культурой и физиотерапию (для предотвращения развития контрактур), противосудорожную терапию при развитии судорог. У детей, описанных выше, мы использовали длительные курсы метаболической и ноотропной терапии, курсы реабилитационных мероприятий, методы биологической обратной связи. На фоне лечения зарегистрирована положительная динамика в виде стабилизации состояния пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представлено 2 клинических случая лейкоэнцефалопатии с преимущественным поражением ствола мозга, спинного мозга и повышенным лактатом при МР-спектроскопии (LBSL). В первом случае клиническая картина не была типичной, однако больные со схожей симптоматикой описаны в литературе. Госпитализация на начальном этапе заболевания позволила рано поставить диагноз и начать лечение. Второй случай представляет развернутую клиническую картину заболевания с грубой клинической симптоматикой, что соответствует значительным изменениям, установленным по данным МРТ головного мозга. В обоих клинических примерах учтены все основные и ряд дополнительных критериев диагностики заболевания по данным МРТ. Установленные при молекулярно-генетическом исследовании мутации описаны у больных с LBSL, и они являются наиболее распространенными в российской и европейской популяции. Мутации, обнаруженные у обеих девочек, находятся в компаунд-гетерозиготном состоянии по гену *DARS2*.

Несмотря на то, что LBSL описана более 10 лет назад, только в настоящее время появились методы молекулярно-генетической диагностики, которые в совокупности с нейровизуализацией (МРТ) позволяют объективно установить данный диагноз. Достижения в области нейрогенетики позволили добиться лучшего понимания этиопатогенеза митохондриальных болезней, однако и сегодня остается много нерешенных вопросов. В частности, важным направлением дальнейших исследований является изучение генетических составляющих различных типов митохондриальной патологии, выявление их фенотипических корреляций, определение механизмов развития и прогрессирования, разработка алгоритмов дифференциальной диагностики и методов патогенетического лечения заболевания.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lee-Jun C, Wong. Mitochondrial Syndromes with Leukoencephalopathies. *Semin Neurol.* 2012;32(1):55–61.
2. Globa O, Sorokina E, Zhourkova N, Kondakova O, Tikhomirov E, Semenova N, Basargina E, Bykova O, Kuzenkova L, Pinelis V. Mitochondrial disorders in children. *Acta Paediatrica.* 2008;97(1).
3. Lebre AS, Rio M, Faivre d'Arcier L, Vernerey D, Landrieu P, Slama A, Jardel C, Laforet P, Rodriguez D, Dorison N, Galanaud D, Chabrol B, Paquis-Flucklinger V, Grevent D, Edvardson S, Steffann J, Funalot B, Villeneuve N, Valayannopoulos V, de Lonlay P, Desguerre I, Brunelle F, Bonnefont JP, Rotig A, Munnich A, Boddaert N. A common pattern of brain MRI imaging in mitochondrial diseases with complex I deficiency. *J Med Genet.* 2011;48(1):16–23.
4. Lerman-Sagie T, Leshinsky-Silver E, Watemberg N, Luckman Y, Lev D. White matter involvement in mitochondrial diseases. *Mol Genet Metab.* 2005;84(2):127–136.
5. Глоба ОВ, Кузенкова ЛМ, Андреевко НВ, Журкова НВ, Кондакова ОБ. Нейрофизиологические и нейровизуализационные особенности детей с митохондриальной патологией. Сб. материалов XVI Съезда педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». М. 2009. С. 87.
6. Михайлова СВ, Захарова ЕЮ, Банин АВ, Дёмушкина АА, Петрухин АС. Клинические проявления и молекулярно-генетическая диагностика лейкоэнцефалопатии с преимущественным поражением ствола мозга, спинного мозга и повышенным лактатом у детей. *Клиника нервных и психических заболеваний.* 2009;9:16–22.
7. Scheper GC, van der Klik T, van Andel RJ, van Berkel CG, Sissler M, Smet J, Muravina TI, Serkov SV, Uziel G, Bugiani M, Schiffmann R, Krageloh-Mann I, Smeitink JA, Florentz C, van Coster R, Pronk JC, van der Knaap MS. Mitochondrial aspartyl tRNA synthetase deficiency causes leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and lactate elevation. *Nature Genet.* 2007;39:534–539.
8. Атлас редких болезней. Под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой. М. 2013. 303 с.
9. Knaap van der MS, Voorn van der P, Barkhof F, Van Coster R, Krageloh-Mann I, Feigenbaum A, Blaser S, Vles JS, Rieckmann P, Pouwels PJ. A new leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and high lactate. *Ann Neurol.* 2003;53:252–258.
10. Гузева ВИ, Ефет ЕА, Николаева ОМ. Лейкоэнцефалопатия с преимущественным поражением ствола мозга, спинного мозга и повышенным лактатом при МР-спектроскопии (клиническое наблюдение). *Нейрохирургия и неврология детского возраста.* 2012;1(13):16–22.
11. Bergevan L, Dooves S, Berkelvan CG, Polder E, Knaapvander MS, Scheper GC. Leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and lactate elevation is associated with cell type dependent splicing of mtAspRS mRNA. *Biochem J.* 2012;441(3):955–962.
12. Berge van L, Hamilton BM, Linnankivi T, Uziel G, Steenweg ME, Isohanni P, Wolf NI, Krageloh-Mann I, Brautaset NJ, Andrews I, Jong de BA, Ghamdi al M, Wieringen van WN, Tannous BA, Hulleman E, Wurdinger T, Berkel van CGM, Polder E, Abbink TEM., Struys EA, Scheper GS, Knaap van der MS. Leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and lactate elevation: clinical and genetic characterization and target for therapy. *Brain.* 2014;137:1019–1029.
13. Synofzik M, Schicks J, Lindig T, Biskup S, Schidt T, Hansel J, Lehmann-Horn F, Schols L. Acetazolamide responsive exercise induced episodic ataxia associated with a novel homozygous DARS2 mutation. *J Med Genet.* 2011;48(10):713–715.
14. Steenweg ME, van Berge L, van Berkel CG, de Coo IF, Temple IK, Brockmann K, Mendonca CI, Vojta S, Kolk A, Peck D, Carr L, Uziel G, Feigenbaum A, Blaser S, Scheper GC, van der Knaap MS. Early onset LBSL: how severe does it get? *Neuropediatrics.* 2012;43(6):332–338.
15. Isohanni P, Linnankivi T, Buzkova J, Lonnqvist T, Pihko H, Valanne L, Tienari PJ, Elovaara I, Pirttila T, Reunanen M, Koivisto K, Marjavaara S, Suomalainen A. DARS2 mutation in mitochondrial leukoencephalopathy and multiple sclerosis. *J Med Genet.* 2010;47:66–70.
16. Серков СВ, Пронин ИН, Фалеева ЛМ, Корниенко ВН. Нейрорентгенологические проявления лейкоэнцефалопатии с поражением ствола мозга, спинного мозга и повышенным лактатом (ЛСС-Л) в российской популяции. Результаты динамического исследования. *Медицинская визуализация.* 2004;4:113–121.
17. Steenweg ME, Pouwels PJ, Wolf NI, van Wieringen WN, Barkhof F, van der Knaap MS. Leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and high lactate: quantitative magnetic resonance imaging. *Brain.* 2011;134:3333–3341.
18. Tavora DG, Nakayama M, Gama RL, Alvim TC, Portugal D, Comerlato EA. Leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and high brain lactate: report of three Brazilian patients. *Arq Neuropsiquiatr.* 2007;65(2B):506–511.
19. Uluc K, Baskan O, Yildirim KA, Ozsahin S, Koseoglu M, Isak B, Scheper GC, Gunal DI, van der Knaap MS. Leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and high lactate: a genetically proven case with distinct MRI findings. *J Neurol Sci.* 2008;273:118–122.
20. Altintas A, Petek B, Isik N, Terzi M, Bolukbasi F, Tavsanlı M, Saip S, Boz C, Aydin T, Arici-Duz O, Ozer F, Siva A. Clinical and radiological characteristics of tumefactive demyelinating lesions: follow up study. *Mult Scler.* 2012;18(10):1448–1453.
21. McAdam LC, Blaser SI, Banwell BL. Pediatric tumefactive demyelination: case series and review of the literature. *Pediatr Neurol.* 2002;26(1):18–25.