DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-4-370-374

Семейные случаи подострой некротизирующей энцефаломиелопатии (синдрома Ли)

Е.В. Шишкина[1], Т.Н. Базилевская[2], И.В. Новикова[2], И.В. Леонова[2], Ю.Г. Астанина[3], И.И. Ческидова[3], Д.А. Маисеенко[1]

[1]ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия
[2]КГБУЗ «КМДКБ № 1», Красноярск, Россия
[3]КГБУЗ «КМКБ № 20 им. И.С. Берзона», Красноярск, Россия

РЕЗЮМЕ
Митохондриальные заболевания не являются редкими, но их генетическая диагностика сопряжена со значительными трудностями для практикующего врача, так как требует применения современных высокотехнологичных методов. Ранняя точная постановка диагноза у первых пробандов в семье дает возможность провести раннюю доклиническую генетическую диагностику всех рожденных детей в отягощенных семьях и пренатальную диагностику при последующих беременностях, что позволит дифференцированно подходить к планированию рождения последующих детей. Статья посвящена прогрессирующему заболеванию центральной нервной системы, наследственной митохондриальной патологии — подострому некротизирующему энцефаломиелиту (синдром Ли). Дана краткая информация об этиологии, распространенности, клинических проявлениях, методах диагностики и лечения данной патологии у детей. Представлены уникальные семейные случаи заболевания с описанием всего многообразия клинических проявлений болезни. Во всех случаях диагноз был подтвержден генетическими методами исследования. Отмечено, что постепенная утрата двигательных навыков на начальных этапах не всегда сопровождается изменениями на МР-томограмме. В то же время обращает на себя внимание лактат-ацидоз, выявляемый в биохимическом анализе крови.
КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дети, митохондриальные заболевания, подострый некротизирующий энцефаломиелит, лактат-ацидоз, синдром Ли, диагностика, мутация гена *SURF1*.
ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: *Шишкина Е.В., Базилевская Т.Н., Новикова И.В. и др. Семейные случаи подострой некротизирующей энцефаломиелопатии (синдрома Ли). РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(4):370–374. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-4-370-374.*

Familial cases of subacute necrotizing encephalomyelopathy (Leigh syndrome)

E.V. Shishkina[1], T.N. Bazilevskaya[2], I.V. Novikova[2], I.V. Leonova[2], Yu.G. Astanina[3], I.I. Cheskidova[3], D.A. Maiseenko[1]

[1]Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation
[2]Krasnoyarsk Interregional Children's Clinical Hospital No. 1, Krasnoyarsk, Russian Federation
[3]I.S. Berzon Krasnoyarsk Interregional City Hospital No. 20, Krasnoyarsk, Russian Federation

ABSTRACT
Mitochondrial diseases are not uncommon. However, their genetic diagnosis is challenging for practitioners and requires up-to-date high-tech methods. Early accurate diagnosis in first probands provides early preclinical genetic testing in all born children in compromised families and prenatal testing in future pregnancies, thereby allowing a differential planning of future pregnancies. This paper discusses a progressive central nervous system disorder, a congenital mitochondrial disease, subacute necrotizing encephalomyelopathy (Leigh syndrome). First, the authors briefly review etiology, prevalence, clinical presentations, diagnostic techniques, and treatment for this disease in children. Then, unique familial cases describing the diversity of clinical presentations are described. The diagnosis was genetically verified in all patients. MR signs always accompany the gradual loss of motor skills at early stages. Blood biochemistry identifies lactic acidosis.
KEYWORDS: children, mitochondrial diseases, subacute necrotizing encephalomyelopathy, lactic acidosis, Leigh syndrome, diagnosis, mutations in the *SURF1* gene.
FOR CITATION: *Shishkina E.V., Bazilevskaya T.N., Novikova I.V. et al. Familial cases of subacute necrotizing encephalomyelopathy (Leigh syndrome). Russian Journal of Woman and Child Health. 2021;4(4):370–374 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-4-370-374.*

Введение

В последние десятилетия медицинская генетика развивается очень динамично. В современной действительности клинический врач имеет возможность увидеть, заподозрить и верифицировать редкие заболевания. Мы смогли по-другому взглянуть на классические группы заболеваний детского возраста, например таких, как детский церебральный паралич. Болезни обмена вносят значительный вклад в структуру детской неврологической патологии, и наиболее часто среди них встречаются митохондриальные забо-

левания (МЗ). Благодаря накопленным клиническим наблюдениям, доступности информации и активному обмену опытом клинические маски данных заболеваний становятся все более узнаваемыми на ранних стадиях, и, как следствие, все более доступной становится ранняя диагностика, что обеспечивает возможность специфической коррекции ряда таких заболеваний. Митохондриальные энцефаломиопатии — это обширный класс наследственных заболеваний, обусловленных нарушениями дыхательной цепи митохондрий. Частота встречаемости МЗ, по разным оценкам, составляет 1:5000–1:10 000 живых новорожденных, что дает основание более пристально и критично отнестись к детям с диагнозами перинатального профиля [1, 2]. Идет постоянное накопление и выявление все новых и новых клинических форм МЗ, их описано уже более 40 [3].

К прогрессирующим митохондриальным энцефаломиопатиям относится и подострый некротизирующий энцефаломиелит — синдром Ли (Лея) (Leigh Syndrome) (СЛ). Описано около 40 различных типов мутаций, приводящих к СЛ. Чаще всего выявляется мутация *312–321del311–312insAT*. Она обнаружена в 70% мутантных аллелей у пациентов из Западной Европы. Вариант *845delCT* больше характерен для пациентов из Восточной Европы [3]. При МЗ нет четко очерченных симптомов, позволяющих заподозрить данные заболевания. СЛ дебютирует преимущественно на фоне мнимого благополучия, первым манифестным проявлением становится нарушение вскармливания: повторные необъяснимые эпизоды рвоты, отказ от еды, слабость сосания, необоснованная вялость, сонливость ребенка заставляют родителей обращаться за помощью в первую очередь к педиатру по месту жительства. Чаще выставляется соматический диагноз, и ребенку назначается неспецифическая коррекция наблюдаемых расстройств [4]. До консультации невролога может пройти от нескольких месяцев до года и более, так как клиника развивается не всегда быстро и нарастание двигательного дефицита с утратой ранее приобретенных двигательных навыков и высших корковых функций происходит, как правило, постепенно, только в редких случаях — остро. Для СЛ в отличие от других МЗ не характерны эпилептические судороги. Чем старше ребенок к началу клинических проявлений болезни, тем разнообразнее клиническая картина. Возможны мозжечковые расстройства (шаткость при ходьбе, дизартрия, горизонтальный нистагм), часто регистрируются эпизоды апноэ, наружная офтальмоплегия, бульбарный синдром и экстрапирамидные расстройства в виде дистонии и хореоатетозных гиперкинезов. В 90% случаев течение заболевания тяжелое, с быстрым прогрессированием. Дебют заболевания приходится на первые 3 года жизни, и чем раньше стартовала симптоматика, тем тяжелее прогноз. В редких случаях основные неврологические нарушения проявляются в подростковом периоде. Течение заболевания при этом варианте носит легкий, медленно прогрессирующий характер [5]. Возможны варианты с вовлечением в патологический процесс преимущественно периферической нервной системы, когда наблюдаются диффузная мышечная гипотония, арефлексия, атрофия мышц и снижение скорости проведения по периферическим нервам, выявляемое при электронейромиографии (ЭНМГ) [6].

В настоящее время широко обсуждаются варианты скрининговой биохимической диагностики болезней обмена. У большинства пациентов с МЗ, в том числе с СЛ, наблюдается основной биохимический признак — лактат-ацидоз с повышенным уровнем молочной и пировиноградной кислот в крови и ликворе. Имеют место органическая ацидурия, сниженное содержание карнитина. При анализе органических кислот мочи может наблюдаться повышенная экскреция органических кислот, участвующих в цикле Кребса [6]. Также широко освещаются результаты нейровизуализационных методов диагностики. Так, при СЛ описаны характерные билатеральные, симметричные изменения в области таламуса, моста, продолговатого мозга, базальных ганглиев и спинного мозга в виде повышения интенсивности сигнала, выявляемые на МР-томограммах головного мозга [7, 8].

Течение заболеваний обмена характеризуется неуклонным прогрессированием, реже они протекают по типу острой энцефалопатии. СЛ не является исключением, но для данного заболевания характерно хроническое или подострое течение, которое приводит к летальному исходу через несколько лет после дебюта. На современном этапе патогенетического лечения СЛ не существует, широко обсуждается только ранняя симптоматическая терапия [2, 9].

Представляем собственные клинические наблюдения за двумя неродственными семьями с детьми с генетически подтвержденным СЛ.

Семейное наблюдение 1

Пациентка Ф1, впервые поступила в отделение в возрасте 1 год 6 мес. с жалобами на слабость в ногах, утрату двигательных навыков (самостоятельно не стоит, не ходит), плохой аппетит. Масса тела при поступлении 8300 г, рост 74 см. Из анамнеза жизни известно, что ребенок рожден от 3-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания в раннем сроке, 2-х срочных родов, с нормальной массой тела и нормальным ростом при рождении, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Ребенок находился на грудном вскармливании до 9 мес. Вакцинирована в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок. До года в развитии не отставала, наблюдалась педиатром. Из перенесенных заболеваний на первом году жизни — только ОРВИ. В семье есть старший ребенок 10 лет — здоров. Аллергологический и семейный анамнез не отягощен. Из анамнеза болезни известно, что девочка за месяц до поступления в неврологическое отделение перенесла инфекционно-аллергическую полинейропатию, синдром Гийена — Барре (диагноз поставлен координационным советом по профилактике полиомиелита и энтеровирусной инфекции Красноярского края), по поводу чего находилась на стационарном лечении в нейроинфекционном отделении.

На момент первой госпитализации изменений в биохимических анализах крови и спинномозговой жидкости, повышения соотношения лактат/пируват не отмечалось, в спинномозговой жидкости цитоз 2 клетки, белок 755 мг/л, реакция Панди «++». На МР-томограмме головного мозга выявленная картина лейкопатии в проекции тракта продолговатого мозга расценена как нарушение процесса миелинизации. При ЭЭГ-видеомониторинге зафиксированы признаки условно эпилептиформной пароксизмальной активности в задних отделах полушарий. По данным ЭНМГ нижних конечностей отмечалось умеренное снижение скорости проведения, а также снижение амплитуды М-ответов

по малоберцовым нервам с двух сторон. Наблюдаемые изменения были расценены как последствия перенесенной инфекционно-аллергической полинейропатии, ранний восстановительный период.

Повторная госпитализация — в возрасте 2 лет (масса при поступлении 10,2 кг), на момент поступления в отделение отмечались жалобы на появление поперхивания при глотании жидкой пищи, двусторонний птоз век, периодические апноэ (до 2–3 раз в неделю), повышение температуры тела до 37,2–37,5 °С до двух раз в неделю. При повторной МРТ: без отрицательной динамики. На ЭЭГ-видеомониторинге дневного сна изменения не выявлены. По заключению логопеда установлена задержка речевого развития. С учетом отрицательной динамики в неврологическом статусе заподозрена митохондриальная энцефаломиопатия, в биохимических анализах крови лактат 3,0 ммоль/л (при норме 0,9–2,2 ммоль/л). Был взят анализ для проведения молекулярно-генетического тестирования на МЗ.

Следующая госпитализация — в возрасте 2 года 6 мес. с ухудшением в неврологическом статусе. К уже имеющейся симптоматике присоединились стойкое сходящееся косоглазие с двух сторон, частичная атрофия зрительного нерва, утрата способности самостоятельно сидеть, нарушение вербального общения, клинические проявления сенсомоторной алалии, выраженная одышка при физической нагрузке со снижением SaO_2 до 94%. В биохимическом анализе крови: повышение уровня лактата до 5,2 ммоль/л, пирувата до 0,2 ммоль/л (норма 0,05–0,1 ммоль/л). Результаты повторной МРТ головного мозга с отрицательной динамикой: множественные участки структурных изменений на уровне среднего мозга зубчатых ядер мозжечка (МР-картина первичной энцефалопатии с преимущественным поражением глубинного серого вещества) и шейного отдела позвоночника на уровне С5, что не характерно для данного синдрома. По данным ЭЭГ-видеомониторинга эпиактивности не выявлено, отмечалось только диффузное замедление коркового ритма. На ЭНМГ — признаки диффузной миелинопатии в виде выраженного снижения скорости проведения по всем исследуемым нервам (срединному, большеберцовому). На момент госпитализации по результатам исследования ДНК выявлена мутация в гене *SURF1*, что соответствует некротизирующей энцефаломиопатии — СЛ.

Последняя госпитализация — в возрасте 3 года 2 мес., бригадой скорой медицинской помощи ребенок был доставлен в реанимационное отделение с резким ухудшением состояния за счет прогрессирования дыхательной недостаточности с парезом дыхательной мускулатуры на фоне ОРВИ, острого бронхита с обструкцией. Подключен аппарат АИВЛ; прогрессирование сердечно-сосудистой недостаточности, присоединение острой церебральной недостаточности с отеком головного мозга привели к летальному исходу.

На посмертной аутопсии выявлены множественные фокусы полного и частичного колликвационного некроза нервной ткани продолговатого мозга и моста, ножек мозжечка, мозолистого тела, спинного мозга.

Учитывая, что на сегодняшний день этиотропное лечение СЛ отсутствует, с момента повторной госпитализации (возраст 2 года) ребенок получал симптоматическое лечение. Терапия осуществлялась энерготропными препаратами, к которым относят кофакторы энергообмена (витамины группы В, РР, L-карнитин), антиоксиданты (витамины С, Е), вещества, переносящие электроны (коэнзим Q, янтарная кислота).

Пациент Ф2, второй ребенок из данной семьи. Родители впервые обратились к неврологу по месту жительства, когда мальчику было 7 мес., с жалобами на существенное снижение аппетита, плохой набор веса. С учетом наличия в семье ребенка с доказанным генетическим СЛ была предложена госпитализация в специализированное отделение для обследования сына, от которой мама отказалась.

Из анамнеза: ребенок рожден от 4-й спонтанно наступившей беременности через 5 лет и 7 мес. (беременность протекала физиологически), 3-х срочных родов, с нормальной массой тела и нормальным ростом при рождении, оценка по шкале Апгар 9/9 баллов. Во время беременности пренатальная диагностика по выявлению возможной мутации в гене *SURF1* не проводилась, женщина на консультацию в медико-генетический центр не обращалась. Ребенок находился на грудном вскармливании до 6 мес. Прививки проводились в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок. Не болел. На момент первой плановой госпитализации в 9 мес. у мальчика отмечалось более злокачественное течение заболевания по сравнению с сестрой в виде нарастающей одышки со снижением SaO_2 до 92–94%, слабости, утраты навыка самостоятельного сидения.

На МР-томограмме головного мозга признаки структурных изменений на уровне среднего мозга (МР-картина не исключает первичной энцефалопатии с преимущественным поражением глубинного серого вещества).

При ЭЭГ-видеомониторинге признаки эпиактивности отсутствовали. Содержание лактата в крови на момент госпитализации 3,2 ммоль/л. Ребенок консультирован врачом-генетиком, взят анализ для проведения молекулярно-генетического тестирования на МЗ (у ребенка и родителей). Начиная с первой госпитализации назначены энерготропные препараты.

В возрасте с 1 года до 2 лет мальчик проходил курсы реабилитационного лечения с получением энерготропных препаратов неоднократно, состояние ребенка было стабильное. Получен результат генетического анализа, с подтвержденной мутацией, как и у сестры, в гене *SURF1*, что соответствует некротизирующей энцефаломиопатии — СЛ, родители являются носителями данной мутации.

Госпитализация в 2 года 5 мес., был доставлен бригадой скорой медицинской помощи в реанимационное отделение с ухудшением состояния (дыхательная недостаточность) на фоне ОРВИ и снижения SaO_2 ниже 90%. Ребенок был подключен к аппарату ИВЛ. В период нахождения в отделении развились миоклонические эпиприступы, статусное течение, был назначен леветирацетам в дозе 20 мг/кг/сут, эпиприступы на фоне антиконвульсанта купировались. Проведена компьютерная томография легких: признаков поражения органов грудной клетки не выявлено. Заключение по данным ЭЭГ-мониторинга дневного сна: эпиактивность не зарегистрирована. Лактат крови 5,6 ммоль/л.

На данный момент ребенку 4 года 7 мес. Оформлен паллиативный статус, мальчик находится на аппарате ИВЛ в домашних условиях, антиконвульсанты отменены, ребенок получает только энерготропную терапию (левокарнитин, цитофлавин, янтарная кислота, витамины С, Е).

Семейное наблюдение 2

Пациентка И., впервые поступила в отделение в возрасте 2 лет с жалобами на общую слабость, резкий отказ от еды, потерю массы тела за неделю 300 г (масса тела при госпитализации 10 кг), утрату двигательных навыков (перестала самостоятельно вставать и переворачиваться), поперхивания при глотании жидкой пищи.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок рожден от 1-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания, 1-х преждевременных родов на 35-й неделе гестации, с массой тела 2720 г при рождении, оценка по шкале Апгар 8/8 баллов, закричала сразу, выписаны из родильного дома домой на 5-е сутки. Ребенок находился на грудном вскармливании до 8 мес. Вакцинирована в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок. До 2 лет в развитии не отставала, на первом году жизни наблюдалась педиатром и неврологом по месту жительства с диагнозом «постгипоксическое поражение головного мозга, легкий смешенный тетрапарез, недоношенность 35 нед.». Формула приобретения двигательных навыков: голову держит с 3 мес., села в 7 мес., ходит самостоятельно с 1 года 2 мес. Из перенесенных заболеваний, со слов мамы, только ОРВИ дважды. Аллергологический и семейный анамнез не отягощен. За время нахождения в отделении проведена МРТ головного мозга и спинного мозга на уровне шейного отдела позвоночника: выявлена картина лейкоэнцефалопатии с поражением среднего, заднего мозга, спинного мозга. В ходе ЭЭГ-видеомониторинга эпиактивности не зарегистрировано. При ЭНМГ по моторным волокнам срединного и большеберцового нервов с двух сторон зарегистрированы признаки демиелинизирующего нарушения проведения. В биохимических анализах крови отмечалось повышение уровня лактата до 4,7 ммоль/л (норма 0,9–2,2 ммоль/л), содержание пирувата 0,14 ммоль/л (норма 0,005–0,1 ммоль/л). Ребенок проконсультирован врачом-генетиком. Взяты образцы крови для проведения тандемной масс-спектрометрии на митохондриальные и лизосомные болезни обмена. Начиная с первой госпитализации ребенок получает энерготропную терапию.

Повторная госпитализация — в возрасте 2 года 6 мес. с ухудшением состояния. Девочка продолжает терять навыки: на момент госпитализации не может самостоятельно сидеть, появился тремор пальцев рук, речи нет, отмечается только звукоподражание, вербальное общение затруднено, сохраняются трудности с кормлением в виде отказа ребенка от еды, за 6 мес. потеря массы тела 600 г. Лактат крови при поступлении 4,0 ммоль/л, по кислотно-щелочному состоянию крови признаки умеренного компенсированного респираторного алкалоза. Данные ЭНМГ и ЭЭГ-видеомониторинга без отрицательной динамики. Получен результат генетического анализа с подтвержденной мутацией в гене *SURF1*, что соответствует СЛ. За время госпитализации девочке проведена белково-энергетическая коррекция питания, продолжает получать энерготропную терапию.

В семье имеется младший сын в возрасте 1 год 1 мес. без клинических проявлений. Однако, с учетом высокого риска гетерогенности данного заболевания, рекомендовано проведение генетического исследования с целью выявления мутации.

Наблюдая две семьи, не являющиеся родственниками, мы отметили однотипность портретных данных детей: все дети светлокожие, блондины, со светлыми (серыми, голубыми) глазами, тонкими чертами лица.

Обсуждение

Наблюдая в катамнезе две семьи с детьми, больными СЛ, мы определили для себя предикторы, позволяющие на ранней стадии заподозрить данное заболевание. Проанализировав анамнез, пришли к выводу, что врача должны насторожить следующие моменты: все дети с данной патологией не имеют факторов перинатального поражения и/или имеют их в легкой степени, без серьезных нарушений в развитии двигательных навыков в грудном возрасте даже при тяжелой форме и раннем начале заболевания. Утрата же двигательных навыков начинается постепенно, не сразу заметно для родителей и врачей, но уже на ранних этапах клинических проявлений у данных пациентов в биохимических анализах можно увидеть признаки лактат-ацидоза, что, возможно, приведет клинического врача (невролога, педиатра) к мысли о генетической этиологии клинических проявлений и позволит отправить ребенка на первичную консультацию к врачу-генетику для исключения болезней обмена.

Также следует отметить, что МРТ-диагностика на ранних этапах развития СЛ далеко не всегда информативна и необходим МРТ-контроль в декретированные сроки 6–12 мес. Отсутствие изменений на МР-томограмме головного мозга на ранних стадиях заболевания не может служить критерием его исключения.

В клинической практике нередко нам поступают вопросы от педиатров и родителей: возможно ли вакцинировать детей с СЛ? Ответ у нас всегда положительный: да, противопоказаний нет. Наоборот, при данном заболевании присоединение любой инфекции влечет утяжеление течения как острого инфекционного процесса, так и основного заболевания с нарастанием лактат-ацидоза и более ранней утратой витальных функций.

Заключение

К сожалению, СЛ в настоящее время остается заболеванием с трудноконтролируемым неуклонно прогрессирующим течением и приводящим к летальному исходу в раннем возрасте. Отсутствие патогномоничных симптомов затрудняет своевременную диагностику заболевания. Только настороженность в отношении МЗ и тщательный анализ клинических данных и результатов лабораторных исследований позволяют заподозрить генетическую природу заболевания и как можно раньше направить пациента на молекулярно-генетическое обследование. Есть основания полагать [10], что максимально ранняя диагностика позволяет увеличить продолжительность жизни больных. Основные надежды исследователей возлагаются на комбинированный ферментативный и генетический анализ и разработку геноспецифической терапии.

Литература

1. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Петрухин А.С. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков: диагностика и подходы к лечению. 2-е изд. М.: Литтерра; 2017.
2. Chang X., Wu Y., Zhou J. et al. A meta-analysis and systematic review of Leigh syndrome: clinical manifestations, respiratory chain enzyme complex deficiency, and gene mutations. Medicine (Baltimore). 2020;99(5):e18634. DOI: 10.1097/MD.0000000000018634.
3. Parikh S., Goldstein A., Koenig M.K. et al. Diagnosis and management of mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. Genet Med. 2015;17(9):689–701. DOI: 10.1038/gim.2014.177.
4. Цыганкова П.Г., Михайлова С.В., Захарова Е.Ю. и др. Синдром Ли, обусловленный мутацией гена SURF1: клинические и молекулярно-генетические особенности. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010;110(1):25–32.

5. Shurtleff H., Barry D., Chanprasert S. et al. Cognitive characteristics of mitochondrial diseases in children. Epilepsy Behav. 2018;88:235–243. DOI: 10.1016/j.yebeh.2018.09.013.
6. El-Hattab A.W., Zarante A.M., Almannai M., Scaglia F. Therapies for mitochondrial diseases and current clinical trials. Mol Genet Metab. 2017;122(3):1–9. DOI: 10.1016/j.ymgme.2017.09.009.
7. Simon M., Richard E.M., Wang X. et al. Mutations of human NARS2, encoding the mitochondrial asparaginyl-tRNA synthetase, cause nonsyndromic deafness and Leigh syndrome. PLoS Genet. 2015;11(3):e1005097. DOI: 10.1371/journal.pgen.1005097.
8. Sonam K., Khan N.A., Bindu P.S. et al. Clinical and magnetic resonance imaging findings in patients with Leigh syndrome and SURF1 mutations. Brain Dev. 2014;36(9):807–812. DOI: 10.1016/j.braindev.2013.10.012.
9. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Цыганкова П.Г., Абрукова А.В. Клинический полиморфизм митохондриальных энцефаломиопатий, обусловленных мутациями гена полимеразы гамма. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2012;57:4(2):54–61.
10. Rahman S., Blok R.B., Dahl H.H. et al. Leigh syndrome: clinical features and biochemical and DNA abnormalities. Ann Neurol. 1996;39:343–351. DOI: 10.1002/ana.410390311.

References

1. Mikhailova S.V., Zakharova E.Yu., Petrukhin A.S. Neurometabolic diseases in children and adolescents: diagnosis and treatment approaches. M.: Litterra; 2017 (in Russ.).
2. Chang X., Wu Y., Zhou J. et al. A meta-analysis and systematic review of Leigh syndrome: clinical manifestations, respiratory chain enzyme complex deficiency, and gene mutations. Medicine (Baltimore). 2020;99(5):e18634. DOI: 10.1097/MD.0000000000018634.
3. Parikh S., Goldstein A., Koenig M.K. et al. Diagnosis and management of mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. Genet Med. 2015;17(9):689–701. DOI: 10.1038/gim.2014.177.
4. Tsygankova P.G., Mikhailova S.V., Zakharova E.Yu. et al. Lee syndrome caused by a mutation of the SURF1 gene: clinical and molecular genetic features. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2010;110(1):25–32 (in Russ.).
5. Shurtleff H., Barry D., Chanprasert S. et al. Cognitive characteristics of mitochondrial diseases in children. Epilepsy Behav. 2018;88:235–243. DOI: 10.1016/j.yebeh.2018.09.013.
6. El-Hattab A.W., Zarante A.M., Almannai M., Scaglia F. Therapies for mitochondrial diseases and current clinical trials. Mol Genet Metab. 2017;122(3):1–9. DOI: 10.1016/j.ymgme.2017.09.009.
7. Simon M., Richard E.M., Wang X. et al. Mutations of human NARS2, encoding the mitochondrial asparaginyl-tRNA synthetase, cause nonsyndromic deafness and Leigh syndrome. PLoS Genet. 2015;11(3):e1005097. DOI: 10.1371/journal.pgen.1005097.
8. Sonam K., Khan N.A., Bindu P.S. et al. Clinical and magnetic resonance imaging findings in patients with Leigh syndrome and SURF1 mutations. Brain Dev. 2014;36(9):807–812. DOI: 10.1016/j.braindev.2013.10.012.
9. Mikhailova S. V., Zakharova E. Yu., Tsygankova P. G., Abrukova A.V. Clinical polymorphism of mitochondrial encephalomyopathies caused by mutations of the gamma polymerase gene. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2012;57:4(2):54–61 (in Russ.).
10. Rahman S., Blok R.B., Dahl H.H. et al. Leigh syndrome: clinical features and biochemical and DNA abnormalities. Ann Neurol. 1996;39:343–351. DOI: 10.1002/ana.410390311.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Шишкина Елена Викторовна — *к.м.н., доцент кафедры нервных болезней, медицинской реабилитации с курсом ПО лечебного факультета ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; ORCID iD 0000-0002-5818-3482.*
Базилевская Тамара Николаевна — *врач-невролог КГБУЗ «КМДКБ № 1»; 660015, Россия, г. Красноярск, ул. Ленина, д. 149; ORCID iD 0000-0002-5874-5342.*
Новикова Ирина Валерьевна — *врач-невролог КГБУЗ «КМДКБ № 1»; 660015, Россия, г. Красноярск, ул. Ленина, д. 149; ORCID iD 0000-0003-3591-5764.*
Леонова Ирина Валерьевна — *врач-невролог КГБУЗ «КМДКБ № 1»; 660015, Россия, г. Красноярск, ул. Ленина, д. 149; ORCID iD 0000-0001-8297-8376.*
Астанина Юлия Георгиевна — *врач-невролог КГБУЗ «КМКБ № 20 им. И.С. Берзона»; 660123, Россия, г. Красноярск, ул. Инструментальная, д. 12; ORCID iD 0000-0003-1096-3962.*
Ческидова Инна Иннокентьевна — *врач-невролог КГБУЗ «КМКБ № 20 им. И.С. Берзона»; 660123, Россия, г. Красноярск, ул. Инструментальная, д. 12; ORCID iD 0000-0001-9093-2052.*
Маисеенко Дмитрий Александрович — *к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ИПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России; 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; ORCID iD 0000-0003-1569-5098.*
Контактная информация: *Шишкина Елена Викторовна, e-mail: Alenas1977@mail.ru.*
Прозрачность финансовой деятельности: *никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.*
Конфликт интересов *отсутствует.*
Статья поступила *12.07.2021.*
Поступила **после рецензирования** *04.08.2021.*
Принята в печать *27.08.2021.*

ABOUT THE AUTHORS:

Elena V. Shishkina — *C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Nervous Diseases and Medical Rehabilitation with the Course of Postgraduate Education of the Medical Faculty, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; 1, Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5818-3482.*
Tamara N. Bazilevskaya — *neurologist, Krasnoyarsk Interregional Children's Clinical Hospital No. 1; 149, Lenin str., Krasnoyarsk, 660015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5874-5342.*
Irina V. Novikova — *neurologist, Krasnoyarsk Interregional Children's Clinical Hospital No. 1; 149, Lenin str., Krasnoyarsk, 660015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3591-5764.*
Irina V. Leonova — *neurologist, Krasnoyarsk Interregional Children's Clinical Hospital No. 1; 149, Lenin str., Krasnoyarsk, 660015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8297-8376.*
Yuliya G. Astanina — *neurologist, I.S. Berzon Krasnoyarsk Interregional City Hospital No. 20, 12, Instrumental'naya str., Krasnoyarsk, 660123, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1096-3962.*
Inna I. Cheskidova — *neurologist, I.S. Berzon Krasnoyarsk Interregional City Hospital No. 20; 12, Instrumental'naya str., Krasnoyarsk, 660123, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9093-2052.*
Dmitriy A. Maiseenko — *C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Institute of Postgraduate Education, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; 1, Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1569-5098.*
Contact information: *Elena V. Shishkina, e-mail: Alenas1977@mail.ru.*
Financial Disclosure: *no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.*
There is no **conflict of interests**.
Received *12.07.2021.*
Revised *04.08.2021.*
Accepted *27.08.2021.*