

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-  
Ясенецкого» Министерства здравоохранения России.

Кафедра нервных болезней с курсом ПО

Зав. кафедрой:

д.м.н, профессор Прокопенко С.В.

Реферат

Тема: Подострая некротизирующая энцефаломиелопатия  
(синдром Лея).

Выполнила: ординатор 1 года обучения  
кафедры нервных болезней с курсом ПО  
специальности 31.08.42 Неврология

Козлова А.Е.

Красноярск 2023

## **Оглавление.**

1. Введение .....	стр. 3
2. Этиология патогенез .....	стр. 3
3. Клиника .....	стр. 6
4. Диагностика .....	стр. 7
5. Лечение .....	стр. 8
6. Прогноз .....	стр. 8
7. Список литературы .....	стр. 9

## **Введение**

На сегодняшний день изучение митохондриальных патологий является одним из наиболее перспективных и активно развивающихся направлений медицинской генетики. Синдром Лея (подострая некротизирующая энцефаломиелопатия) – редкое наследственное прогрессирующее метаболическое заболевание младенческого и детского возраста, возникающее в результате мутаций в генах, кодирующих полипептиды комплексов дыхательной цепи митохондрий и белки, принимающие участие в их сборке на внутренней митохондриальной мембране.

"Синдром Лея впервые описал в 1951 г. британский невролог Арчибальд Дэнис Лей, наблюдавший ребенка с клинической картиной в виде сонливости, дыхательных нарушений, слепоты, глухоты, повышения тонуса и непроизвольных сокращений мышц, который умер в возрасте семи месяцев. В 1998 г. был картирован ген VCS1L, мутации в котором ассоциированы с развитием синдрома Лея, связанного с недостаточностью комплекса III дыхательной цепи митохондрий. В 1989 г. был картирован ген PDHA1, мутации в котором ассоциированы с X-сцепленной формой.

На сегодняшний день синдром Лея является одним из наиболее часто встречающихся митохондриальных заболеваний, по статистике количество больных детей в популяции составляет 1:36000.

## **Этиология, патогенез.**

В основе подострой некротизирующей энцефаломиелопатии могут выступать мутации широкого спектра генов, расположенных на разных хромосомах, в следствие чего данная патология относится к группе генетически гетерогенных. При этом патогенез заболевания в целом сходен у различных генетических форм и чаще всего связан с нарушением процессов клеточного дыхания и функционирования дыхательной цепи митохондрий. В результате генетических поломок нарушается синтез энергетических белков, среди которых выделяют 5 подгрупп:

1. (MTND2, MTND3, MTND5, MTND6, NDUFS1, NDUFS3, NDUFS4, NDUFS7, NDUFS8, NDUFA2, NDUFA9, NDUFA10, NDUFA12, NDUFAF6 и NDUFAF5)
2. (SDH)

3. (BCS1L)

4. (MTCO3, COX10, COX15, SCO2, SURF1, TACO1, PET100)

5. (MTATP6)

Также с синдромом Лея ассоциированы нарушения компонентов комплекса пируватдегидрогеназы (PDHA1, DLD)

По локализации нарушений структуры гена можно выделить:

- мутации митохондриальной ДНК (гены, кодирующие субъединица АТФ-азы или rРНК).

- мутации ядерных генов, кодирующих полипептиды комплекса дыхательной цепи митохондрий (NDUFS4, NDUFS5, NDUFV1 и т.д)

- мутации ядерных генов, контролирующих сборку комплекса дыхательной цепи митохондрий на митохондриальной мембране (SURF1, COX10, SCO2BCS1L).

Таким образом, классификация всех генетических дефектов при синдроме Лея основана на том, какой компонент дыхательной цепи митохондрий нарушен в результате мутации:

1. Синдром Лея, обусловленный поражением комплекса 1 (НАДН-КоQ-редуктаза). Наследуется как аутосомно-рецессивно, так и митохондриально. Наиболее распространенные варианты заболевания этого типа обусловлены мутациями ядерных генов NDUFA10 (расположен на 19-й хромосоме), NDUFS4 и DUFAF2 (5-я хромосома), NDUFS3 (11-я хромосома). Кроме того, к развитию синдрома Лея в результате поражения митохондриального комплекса 1 способны приводить дефекты митохондриальной ДНК – генов MTND1, MTND2 и MTND3. Результатом этого является нарушение начального этапа переноса электронов и водорода в дыхательной цепи, что снижает синтез АТФ.

2. Синдром Лея, вызванный дефектами белков, входящих в митохондриальный комплекс 2 (сукцинат-КоQ-редуктаза). Наследуется только аутосомно-рецессивно, достоверно удалось установить взаимосвязь между синдромом Лея и мутациями гена SDHA, локализованного на 5-й хромосоме. Данный ген кодирует субъединицу А сукцинатдегидрогеназного комплекса, при генетических нарушениях такого типа активность фермента снижается, что и ведет к развитию заболевания.

3. Синдром Лея, возникающий в результате нарушения структуры белков митохондриального комплекса 3 (КоQH2-цитохром с-редуктаза). К этой разновидности относят наиболее распространенный вариант

заболевания, вызванный мутацией гена *BCS1L*, расположенного на 2-й хромосоме. Развитие синдрома Лея обусловлено пониженной экспрессией фермента убихинон-с-редуктазы, входящего в состав митохондриального комплекса 3. Его выделение регулируется специфическим белком, который кодируется геном *BCS1L* – в результате мутации полученный дефектный протеин не способен полноценно выполнять свои функции. Для этого варианта синдрома Лея характерно аутосомно-рецессивное наследование.

4. Синдром Лея, обусловленный повреждением митохондриального комплекса 4 (цитохром с-оксидаза). Может быть вызван как мутациями ядерных генов (*COX10*, *SCO1*), в основном расположенных на 17-й хромосоме, так и повреждением митохондриальной ДНК, при этом ключевые гены пока не определены.

5. Синдром Лея, вызванный нарушением структуры митохондриального комплекса 5 (АТФ-синтаза). К этому варианту относят сравнительно редкие мутации гена *ATPAF2*, локализованного на 17-й хромосоме. В результате мутации нарушается работа АТФ-синтазы, образование АТФ окислительным путем резко снижается.

К наиболее распространенным формам заболевания относится недостаточность комплекса III дыхательной цепи внутренней мембраны митохондрий, возникающая в результате мутации гена *BCS1L*, что приводит к снижению активности митохондриальной электрон-транспортной цепи, накоплению активных форм кислорода, что приводит к поражению органов ЖКТ, дыхательной, мочевыделительной и нервной систем.

Второй частой генетической вариацией является X-сцепленная форма синдрома Лея, ассоциированная с мутациями гена *PDHA1*, который кодирует E1-альфа-субъединицу пируватдегидрогеназного комплекса. Мутации в гене *PDHA1* приводят к дефициту соответствующего белка и последующим нарушениям функционирования центральной нервной системы.

Для патоморфологии заболевания характерно наличие очаговых двусторонних симметричных некротических очагов в сочетании с демиелинизацией и глиозом, в сопровождении интенсивной капиллярной пролиферацией. Повреждения обычно носят ишемический характер, при этом не соответствуя зоне кровоснабжения. Чаще всего патологические изменения локализуются в области покрышки среднего мозга, моста, околотоводопроводного серого вещества, черной субстанции, задних бугров четверохолмия, дна четвертого желудочка и зубчатых ядер мозжечка. Также часто выявляются поражения базальных ганглиев, особенно скорлупы и хвостатого ядра. Выраженные изменения коры больших полушарий наблюдаются в редких случаях.

## **Клиника**

Заболевание дебютирует в первые годы жизни ребенка, в редких случаях манифестация возможна и в подростковом возрасте. Неврологические нарушения развиваются постепенно, появлению клиники могут предшествовать инфекционные заболевания с фебрильной лихорадкой, вакцинация или проведение хирургических операций.

При манифестации заболевания на первом году жизни характерна утрата приобретенных психомоторных навыков, развивается диффузная мышечная гипотония, появляются нарушения вскармливания (слабость сосания, необъяснимая рвота, отказ от еды, дисфагия, диарея), также обращают на себя внимания изменения общего статуса в виде сонливости и повышенной возбудимости ребенка, беспричинного крика. Одним из первых симптомов синдрома Лея могут быть судороги, которые вначале носят миоклонический характер (непроизвольные кратковременные сокращения мышц), однако затем переходят в генерализованные эпилептические приступы. Позднее присоединяются более выраженные неврологические нарушения с усилением мышечной гипотонии, присоединяются экстрапирамидные симптомы в виде дистонии, хореiformных гиперкинезов. Также часто наблюдаются окуломоторные нарушения в виде спонтанного нистагма и наружной офтальмоплегии, возможно развитие атрофии зрительных нервов. Помимо этого, к симптомокомплексу присоединяются мозжечковая атаксия и бульбарный синдром. Характерны дыхательные нарушения с эпизодами апноэ и тахипноэ, со временем возможно развитие дыхания по типу Чейна-Стокса. У некоторых пациентов могут присоединяться клинические признаки миокардиодистрофии и сердечно-сосудистой недостаточности.

Течение заболевания неуклонно прогрессирующее, может носить волнообразный характер, эпизоды выраженного клинического ухудшения могут развиваться на фоне течения инфекционного заболевания. При более «мягких» формах у больных детей может наблюдаться задержка психомоторного развития, иногда в процесс вовлекается преимущественно периферическая нервная система, в следствие чего преобладающими симптомами является мышечная гипотония, арефлексия и выраженная атрофия мышц. При начале заболевания в подростковом возрасте как правило преобладают экстрапирамидные и мозжечковые расстройства, в дальнейшем присоединяются пирамидные симптомы и судорожный синдром.

## Диагностика.

Так как клиника заболевания вариабельна, необходима диагностическая настороженность при наличии характерных жалоб на первом году жизни. При редких формах, развивающихся в более позднем возрасте, сочетание таких симптомов, как замедленный рост, резкие изменения частоты дыхания и сердечных сокращений, выраженное ухудшение с медленным неполным восстановлением после инфекционных заболеваний, позволяет предположить наличие митохондриальной патологии.

При подозрении на заболевание пациенту назначают МРТ головного и спинного мозга, которая позволяет выявить симметричные изменения в области таламуса, базальных ганглиев, моста, продолговатого мозга и спинного мозга в виде повышения интенсивности сигнала в режиме T2W и FLAIR (рис. 1.). Часто отмечается поражение мозжечка, локализованное в области зубчатого ядра с распространением на окружающее белое вещество. Также проводится стимуляционная электронейромиография, при которой регистрируется снижение скорости проведения по периферическим нервам, что свидетельствует о демиелинизации.

Окончательно подтвердить диагноз позволяет молекулярно-генетический анализ генов, кодирующих белки энергетического обмена, ассоциированных с заболеванием.

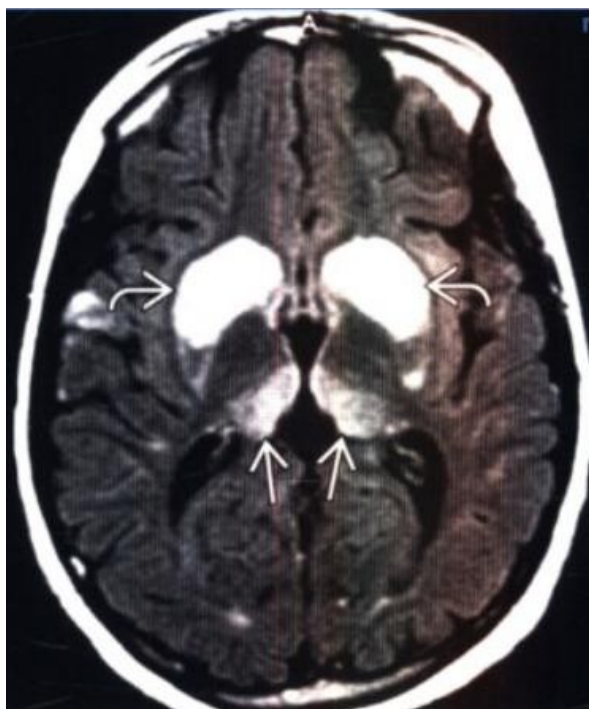


Рис. 1. МРТ, режим FLAIR. Поражение хвостатых ядер и таламуса.

### **Лечение.**

На сегодняшний день специфического лечения синдрома Лея не разработано. Проводится метаболическая и симптоматическая терапия.

В качестве основных терапевтических средств применяют энерготропные препараты, способствующие транспорту жирных кислот и их окислению в митохондриях с образованием АТФ, а также переносу электронов в дыхательной цепи митохондрий. К таким терапевтическим средствам относят кофакторы энергообмена (витамины группы В, L-карнитин), антиоксиданты (витамины С, Е), вещества, переносящие электроны (коэнзим Q, янтарная кислота).

### **Прогноз.**

Прогноз синдрома Лея крайне неблагоприятный, так как большинство больных умирает через несколько лет после возникновения заболевания. Симптоматическое лечение может несколько замедлить прогрессирование патологии и ослабить выраженность проявлений, однако полноценного улучшения оно не обеспечивает. В большинстве случаев полная инвалидизация, обусловленная неврологическими, дыхательными и метаболическими нарушениями, наступает за 1-2 года до летального исхода. Причиной смерти при синдроме Лея чаще всего становится сердечно-сосудистая или дыхательная недостаточность.



### **Список использованных источников**

1. Жан Айкарди. Заболевания нервной системы у детей / Жан Айкарди – М.: Бином, 2013 г, том 1, стр. 333-335
2. С.В. Михайлова, Е.Ю. Захарова, А.С. Петрухин. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков. Диагностика и подходы к лечению. – М.: Литтерра, 2019, стр. 91-111.
3. М.М. Лепесова, Ж.М. Нукебаева. Синдром лея - подострая некротизирующая энцефаломиелопатия. Сложный клинический случай. – г. Алматы: Наука о жизни и здоровье, 2020г, № 4, стр. 32-35.
4. И.Г. Самойленко, Д.С. Хапченкова. Клинический случай синдрома Лея у ребенка раннего возраста. – г. Киев: Международный неврологический журнал, 2017г, №1, стр. 123-127.