

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛОПАТИИ С ПОРАЖЕНИЕМ СТВОЛА ГОЛОВНОГО МОЗГА И СПИННОГО МОЗГА И ПОВЫШЕННЫМ СОДЕРЖАНИЕМ ЛАКТАТА

А. Ю. Рябченко*, А. Е. Губина

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Советская, д. 6, г. Оренбург, 460000, Россия*

Аннотация

В обзорной статье представлены современные литературные данные о редком генетическом заболевании — лейкоэнцефалопатии с поражением ствола головного мозга и спинного мозга и повышенным содержанием лактата. Описана история изучения заболевания. Изложены эпидемиологические данные о распространенности заболевания в популяции. Уделено внимание этиологии лейкоэнцефалопатии и описаны характерные генетические и патоморфологические изменения, связанные с мутацией в гене DARS2 и характеризующиеся недостаточностью митохондриальной аспартил т-РНК синтетазы. В обзоре дано описание специфической клинической картины, особенности клинических проявлений в различных возрастных периодах и указан ряд заболеваний, имеющих сходные клинические симптомы и патоморфологические изменения и требующих дифференциального диагноза. В статье показаны современные диагностические подходы к выявлению заболевания, с использованием прежде всего приемов нейровизуализации. Основным методом нейровизуализации лейкоэнцефалопатии является магнитно-резонансная томография, которая позволяет обнаружить специфические паттерны изменений, характерные для лейкоэнцефалопатии с поражением ствола головного мозга и спинного мозга, а магнитно-резонансная спектроскопия используется для уточнения содержания лактата в пораженном белом веществе головного мозга, которое чаще всего повышается. Окончательная верификация диагноза основана на выявлении у пациентов с характерной клинической картиной и изменениями при магнитно-резонансной томографии головного и спинного мозга мутации в гене DARS2. В обзоре представлена информация о современных методах лечения заболевания, основанных на патогенетическом воздействии, потенциально ограничивающем прогрессирование патологии, однако в связи с наличием генетической мутации основным подходом к лечению остается симптоматическая терапия.

Ключевые слова: лейкоэнцефалопатия, лактат, магнитно-резонансная томография

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Рябченко А.Ю., Губина А.Е. Современные представления о лейкоэнцефалопатии с поражением ствола головного мозга и спинного мозга и повышенным содержанием лактата. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(4): 149–160. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-4-149-160>

Поступила 12.05.2020

Принята после доработки 20.06.2020

Опубликована 27.08.2020

MODERN VIEWS OF BRAINSTEM AND SPINAL CORD LEUKOENCEPHALOPATHY WITH INCREASED LACTATE CONTENT

Aleksandr Yu. Ryabchenko*, Anastasia E. Gubina

Orenburg State Medical University,
Sovetskaya str., 6, Orenburg, 460000, Russia

Abstract

The review considers modern evidence on a rare genetic disease, leukoencephalopathy of brainstem and spinal cord associated with elevated lactate content. The research history of the disease is described. The epidemiology of the disease prevalence in a population is described. Emphasis is placed on aetiology of leukoencephalopathy and peculiar genetic and pathomorphological changes associated with a *DARS2* gene mutation leading to mitochondrial aspartyl-tRNA synthetase deficiency. The review details the clinical picture, manifestations specific in various age groups and identifies diseases with similar clinical symptoms and morbid changes that require differential diagnosis. Modern relevant diagnostic approaches are outlined based primarily on neuroimaging techniques. The major neuroimaging approach to leukoencephalopathy is magnetic resonance imaging that allows detection of disease-specific lesion patterns in the brainstem and spinal cord. Magnetic resonance spectrometry is used in turn to detect a usually higher lactate content in the affected white matter of the brain. Definitive diagnosis is based on detection of the marker *DARS2* mutation in patients with characteristic clinical picture and MRI signatures in the brain and spinal cord. The review describes contemporary treatment strategies utilising pathogenetic effects to potentially contain the disease. However, its genetic determination renders symptomatic therapy yet a common treatment.

Keywords: leukoencephalopathy, lactate, magnetic resonance imaging

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Ryabchenko A.Yu., Gubina A.E. Modern views of brainstem and spinal cord leukoencephalopathy with increased lactate content. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(4): 149–160. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-4-149-160>

Submitted 12.05.2020

Revised 20.06.2020

Published 27.08.2020

Введение

Впервые о клинических случаях изолированного поражения белого вещества головного мозга стало известно на рубеже XIX–XX веков из работ Губнера, Пелициуса, Шильдера, Мерцбахера, Шольца, Краббе, Бильшовского и Геннерберга, которые представили в своих научных публикациях различные клинические описания ряда патологических состояний, основным проявлением которых было распространенное поражение белого вещества головного мозга — лейкоэнцефалопатия. В большинстве опубликованных статей были представлены клинические наблюдения заболеваний в детском возрасте, а также семейные случаи, и поэтому вскоре возникла гипотеза о наследственном происхождении некоторых видов лейкоэнцефалопатий, но только спустя более чем полвека появились первые подтвер-

ждения генетической природы этих заболеваний и были определены биохимические маркеры, лежащие в основе поражения белого вещества мозга.

Лейкоэнцефалопатия с поражением ствола головного мозга и спинного мозга и повышенным содержанием лактата по магнитно-резонансной томографии (МРТ) и спектрометрии (LBSL) представляет собой одну из форм митохондриальных аутосомно-рецессивно наследуемых заболеваний с поражением белого вещества мозга, которое проявляется признаками прогрессирующей дисфункции пирамидальной, мозжечковой и спинномозговой систем. LBSL — очень редкое заболевание, точная распространенность которого в популяции не известна. Впервые о заболевании стало известно 2002 году, когда M. S. Van Der Knaap et al. из университета

г. Амстердама представили подробное клиническое описание ранее не встречающейся болезни у 8 пациентов с наличием дегенеративных изменений белого вещества головного мозга по данным МРТ и повышением уровня лактата по данным МР-спектроскопии в пораженных участках мозга [1]. В первых клинических наблюдениях заболевания была представлена относительно легкая симптоматика с дебютом в детском возрасте и медленным прогрессированием, однако, по мере накопления данных, появилось понимание того, что LBSL может иметь ремиттирующее, рецидивирующее или прогрессирующее течение и начинаться в различных возрастных периодах. В 2014 году L. Van Berge et al. опубликовали один из наиболее значительных научных обзоров, посвященных LBSL, на основании длительного клинического наблюдения за 66 пациентами с разным типом течения болезни в молодом и зрелом возрасте [2].

В настоящее время заболевание входит в перечень орфанных патологий, установленных Министерством здравоохранения Российской Федерации. Знание особенностей диагностики, клинической картины и возможных методов коррекции этой редкой патологии необходимо для комплексного, мультидисциплинарного подхода к решению проблем, связанных с заболеванием.

Этиология

Митохондрии являются внутриклеточной органеллой, осуществляющей энергетический метаболизм клетки. Уникальной особенностью митохондрий является наличие собственного генома, однако большая часть митохондриальных белков кодируется ядерным геномом. Митохондриальные заболевания характеризуются мультисистемностью поражения, но наиболее часто поражаются ткани и органы, имеющие наибольшее энергетическое значение. К ним относятся такие ткани, как мышечная, центральная и периферическая нервная система, эндокринные органы, сетчатка, орган слуха, легкие, кишечник, кровь, кожный покров. Одним из органов-мишеней при митохондриальных заболеваниях является нервная система, и отмечается преимущественное поражение белого вещества головного мозга [3].

В 2007 году G.C. Sheper et al. установили, что причина развития LBSL вызвана мутациями в гене DARS2, который кодирует митохондриальную аспартил т-РНКсинтетазу [4–8]. Данный фермент катализирует присоединение аспарагиновой кислоты к соответствующей ей молекуле митохондриальной т-РНК в митохондрии.

В результате этого процесса структура всех белков, кодируемых митохондриальной т-ДНК, изменяется. Нарушается работа дыхательной цепи митохондрий. Доказана тропность мутации гена к поражению клеток нервной ткани с преимущественным участием в телах нейронов и их аксонов, а не миелиновой оболочки, олигодендроцитов, астроцитов [9]. Согласно исследовательским данным, большинство пациентов являются гетерозиготными для двух мутаций DARS2, и одна из мутаций очень часто является мутацией сайта сплайсинга в интроне 2, выше экзона 3 [10]. В результате такой мутации экзон 3 не включается в матричную РНК, что приводит к сдвигу рамки считывания, преждевременной остановке и отсутствию функционального белка. Однако эти мутации сайта сплайсинга являются «негерметичными». Это означает, что для части мутированных транспортных РНК включен экзон 3, из которого образуется нормальный полноразмерный белок [11]. Как правило, больные являются компаунд-гетерозиготами. Значительно реже встречаются лица с гомозиготной мутацией в гене DARS2, которые имеют атипичную клиническую картину заболевания, характеризующуюся наличием провоцируемых физическими нагрузками симптомов пароксизмальной атаксии и арефлексии, а также имеют более обширные зоны поражения белого вещества мозга на МРТ изображениях [12, 13]. Ген DARS2 локализован на длинном плече хромосомы 1 (1q25.1), состоит из 17 экзонов [14]. У больных к настоящему времени выявлено более 60 различных мутаций гена DARS2 (в частности, миссенс-мутации, нонсенс-мутации, сплайсинговые мутации, инсерции, делеции), а в 2019 году описана новая мутация с.1192–2A>G. Генофенотипические корреляции установлены не были [15]. При патоморфологическом исследовании обычно выявляют дистрофические процессы, проявляющиеся вакуолярными изменениями в белом веществе головного мозга и спинного мозга с поражением тел нейронов и аксонов и отсутствием процессов демиелинизации, разрушения нейроглии [16].

Диагностика заболевания

Идентификация случаев, которые требуют дальнейшего генетического тестирования для подтверждения диагноза, может быть существенно облегчена с помощью данных, полученных при МРТ-исследовании с определением аномалий сигнала в мозговом и мозжечковом белом веществе, а также в отдельных участках ствола головного мозга и спинного мозга [17]. Существует ряд характерных МРТ-критериев диагностики заболевания, представленных в работе M.E. Steenweg et al. в 2012 году [18]. Главным

из нейровизуализационных маркеров является изменение МРТ-сигнала (снижение интенсивности сигнала на T1- и повышение интенсивности сигнала — 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; от таламуса и лучистого венца выше таламуса [19].

К дополнительным критериям относят изменение МРТ-сигнала: от валика мозолистого тела; задней ножки внутренней капсулы; верхних ножек мозжечка; нижних ножек мозжечка (средние ножки задействуются только на поздних стадиях); ядер и путей тройничного нерва; переднего спинномозжечкового пути в продолговатом мозге; белого вещества мозжечка. Для постановки диагноза по данным МРТ необходимо наличие всех основных и не менее одного дополнительного критериев [20].

Другие методы исследования используются для уточнения распространенности поражения нервной системы и ходе дифференциальной диагностики. Так, у большинства пациентов выявляется снижение скорости проведения импульса возбуждения при исследовании соматосенсорных вызванных потенциалов, а изменений скорости проведения импульса по зрительным и слуховым вызванным потенциалам не отмечается. У некоторых пациентов при проведении электронейромиографии выявляются признаки слабо выраженной полинейропатии.

Дополнительным (необязательным) критерием диагностики может быть повышение содержания лактата, снижение концентрации N-ацетиласпартата и миоинозитола, а также небольшое падение уровня холина в пораженном белом веществе при проведении МР-спектроскопии головного мозга [21]. Однако у некоторых пациентов с генетически подтвержденным LBSL определяются нормальные уровни лактата при МР-спектроскопии, что может быть связано с поздним началом заболевания и на последних стадиях дегенеративного процесса [22, 23]. При этом ни повышения уровня лактата в сыворотке крови, ни изменений его в ликворе в большинстве случаев не отмечается [24, 25]. При проведении диффузионно-взвешенной МРТ выявляют разнородные изменения в виде участков ограничения диффузии (вероятно, за счет цитотоксического отека) на фоне зон нормальной либо незначительно повышенной диффузии в пораженных областях, имеющих высокий сигнал в режиме T2 (вазогенный отек

в комбинации с эффектом «T2-свечения» на режиме диффузионно-взвешенного изображения). При использовании внутривенного контрастирования патологическое накопление контрастного вещества не отмечается. Данные, полученные при проведении МРТ, как правило, не коррелируют полностью с клинической картиной и не отражают степень прогрессирования заболевания. У пациентов с выявленной гомозиготной мутацией в гене DARS2, в отличие от гетерозиготных форм, при проведении МРТ обнаруживают более обширные изменения белого вещества мозга, а также особенностью является вовлечение базальных ядер, в частности медиального бледного шара. При проведении же динамических МРТ исследований обнаруживается вакуолизация миелиновых оболочек, что нашло в дальнейшем подтверждение при патогистологических исследованиях. В литературе есть описания практически бессимптомного течения LBSL с наличием выраженных изменений на МРТ.

Диагноз LBSL имеет сложный дифференциальный ряд с другими заболеваниями, сопровождающимися похожей клинической картиной и диффузным поражением белого вещества головного и спинного мозга, выявленным при проведении МРТ исследования. Дифференциальный диагноз проводится с заболеваниями, характеризующимися развитием проявлений лейкоэнцефалопатии и развитием пирамидной, мозжечковой дисфункции, прежде всего это рассеянный склероз, рассеянный энцефаломиелит, дефицит витамина B₁₂ и витамина E, врожденный гипотиреоз, ганглиозидоз, болезнь Фабри, болезнь Тея — Сакса, болезнь Шиндлера, мукополисахаридоз, метахроматическая лейкодистрофия, глобально-клеточная лейкодистрофия, х-сцепленная адренолейкодистрофия, болезнь Пелицеуса — Мерцбахера, болезнь Рефсума, болезнь Краббе, болезнь Канавана, мегалэнцефалическая лейкоэнцефалопатия (болезнь Ван дер Кнапп), болезнь Ниммана — Пика, лейкоэнцефалопатия с исчезающим белым веществом (CAH-синдром), органические аминокислотнопатии, болезнь Шарко — Мари — Тутта, болезнь Фридрейха. В связи со сложным дифференциальным диагнозом в ряде случаев необходимо дополнительное проведение детального обследования с оценкой биохимического анализа крови, определением активности креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы, определением аминокислот и органических кислот в моче, уровня фитановой и пристановой кислот, уровня лизосомальных ферментов (арилсульфатазы A и галактоцереброзидазы), уровня витамина B₁₂, витамина E, фолиевой кислоты, лактата, пирувата, длинноцепочечных жирных кислот.

Достаточно часто при ремиттирующем течении LBSL возникают сложности в дифференциальной диагностике с рассеянным склерозом. Следовательно, во всех случаях с атипичным началом демиелинизирующих воспалительных заболеваний нервной системы необходимо тщательное сопоставление данных МРТ-исследований с современными нейровизуализационными критериями LBSL, а также направление пациентов на генетическое исследование мутаций в гене DARS2 для подтверждения диагноза.

Клиническая картина заболевания

Данное заболевание представляет собой сложную медицинскую проблему для врачей неврологов и других специалистов, так как встречается крайне редко и требует обширных теоретических и клинических знаний. Наиболее яркие клинические проявления затрагивают двигательную систему, и прежде всего возникает вторичное поражение мышц нижних конечностей [26]. Могут также возникать другие клинические проявления, такие как: замедленные темпы психического или моторного развития у детей, когнитивные расстройства, речевые нарушения, эпилептические пароксизмы, атаксия, периферическая невропатия, глазодвигательные нарушения в виде диплопии, редко тремор. В ряде публикаций описывающих клинические наблюдения пациентов с лейкоэнцефалопатией, отмечалось наличие частых и хронических головных болей, иногда имеющих мигреноподобный характер, а также описывались психопатологические проявления, главным образом, в виде депрессивных синдромов [27].

Как известно, при митохондриальных заболеваниях поражаются органы и ткани, которые имеют высокую энергетическую активность, и характерно множественное поражение различных систем, но при LBSL поражения со стороны других систем, кроме нервной, не было зафиксировано, а вовлечение мышц, часто наблюдаемое у больных, имело вторичный характер за счет дегенерации мотонейронов и проводящих путей. В одном из исследований, посвященных описанию клинических случаев, было только одно наблюдение 12-летнего пациента мужского пола, у которого LBSL сочеталось с двусторонней врожденной катарактой.

Фенотипический спектр данного заболевания варьируется в зависимости от возраста начала первых клинических проявлений. У пациентов в младенческом или раннем возрасте было отмечено, как правило, быстрое прогрессирование с развитием ранней инвалидизации. Легкое и медленно прогрессирующее течение болезни, встречается в большинстве случаев у пациен-

тов в старшей возрастной группе [28]. В литературных источниках описаны как семейные, так и спорадические случаи LBSL.

Средний возраст, при котором у пациентов впервые проявляются неврологические симптомы, составляет 6–8 лет. Самое раннее начало заболевания наблюдалось в неонатальном периоде у пациента в 3-месячном возрасте, когда диагноз был установлен при обследовании по поводу аномального мышечного тонуса. Начало в подростковом возрасте встречается в среднем в 25% случаев. Во взрослом возрасте данное заболевание диагностируется крайне редко и составляет 12% случаев [29].

Клинические проявления, начинающегося заболевания в раннем детском возрасте заключаются прежде всего в снижении темпов моторного и психического развития. У ребенка отмечается недостаточное удержание головы в вертикальном положении, мышечная гипотония, снижение сухожильных рефлексов, отсутствие или ограничение зрительного контакта, значительное снижение двигательной активности, сопровождающееся невозможностью самостоятельно сидеть, стоять и ходить. При дальнейшем прогрессировании заболевания снижаются или утрачиваются сосательный и глоточный рефлексы, ребенок перестает самостоятельно глотать, развивающаяся дисфагия требует перевода на энтеральное питание путем назогастрального зондирования. У некоторых пациентов в детском возрасте отмечаются эпилептические приступы, что не характерно для клинической картины взрослых пациентов. У большинства пациентов к началу 2-го года жизни возникают прогрессирующие нарушения в дыхательной системе, которые требуют назначения респираторной поддержки.

Стоит отметить, что LBSL возникает в старшей возрастной группе, чаще у лиц женского пола. Как правило, клиническое течение LBSL достаточно мягкое, но в ходе проведения крупного ретроспективного исследования в медицинском университете г. Амстердам были выявлены дети с тяжелыми проявлениями лейкоэнцефалопатии, возникшими в неонатальном периоде, а также была зарегистрирована смерть, ассоциированная с заболеванием, в возрасте 20 месяцев [30]. Наиболее распространенным неврологическим симптомом, по поводу которого обращаются за помощью первый раз, является мозжечковая атаксия, пациенты отмечают появление неустойчивости и пошатывания при ходьбе и в пробе Ромберга, которые могут усиливаться при утрате зрительного контроля, у некоторых пациентов наблюдаются внезапные падения.

При опросе пациентов можно выявить анамнестическую информацию о наличии утомляемости и слабости в мышцах, возникшей за много лет до основных клинических проявлений и диагностики заболевания [31]. В клинической картине LBSL отмечается преобладание симптомов поражения головного мозга в виде пирамидной симптоматики, экстрапирамидных нарушений, когнитивного снижения. Обязательным является поражение спинного мозга, который подвергается дегенеративному процессу на различных уровнях, и клинические симптомы выражаются в развитии спастических парапарезов, проводниковых сенсорных расстройств, прежде всего в виде снижения вибрационной и мышечно-суставной чувствительности, нарушений функций тазовых органов, повышения амплитуды и расширения рефлексогенных зон сухожильных и периостальных рефлексов и появления патологического рефлекса Бабинского с одной или с двух сторон, клonusов стоп, надколенника, режес кисти [32, 33]. Поражение мозжечка проявляется развитием статико-локомоторной атаксии в виде расстройств равновесия и походки, динамической атаксии с нарушением выполнения координаторных проб, появлением дисметрии, дисдиадохокinesis, интенционного тремора и нарушения артикуляции речи по типу скандированности.

Клинические описания пациентов с поздними проявлениями заболевания включали также поражения тройничного нерва, как правило, это были признаки невралгии тройничного нерва с типичными пароксизмальными болями с преимущественным поражением второй и третьей ветви нерва.

Как правило, данное заболевание прогрессирует медленно, но является инвалидизирующим в 100% случаев за счет развития нижнего парапареза. Когнитивные способности снижаются у 20% детей. У взрослых когнитивные функции, как правило, не страдают или незначительно изменяются. Смертность в детском возрасте составляет 1,5%, а 85% детей с данной патологией доживают до возраста старше 35 лет. Смерть от лейкоэнцефалопатии, появившейся в старшей возрастной группе пока не зафиксирована [34, 35].

LBSL является неврологическим расстройством, которое, как правило, прогрессирует, но редко является непосредственной причиной смерти. Ожидаемая продолжительность жизни может быть нормальной для большинства пациентов. Пациенты, страдающие LBSL, имеют в целом лучший прогноз, чем при большинстве других наследственных лейкоэнцефалопатий

и лейкодистрофий. Как детские, так и взрослые неврологи могут встречаться с такими пациентами и должны иметь представление об этом заболевании.

Согласно данным, полученным при исследовании на базе Медицинского центра Университета г. Амстердама, практически все пациенты с LBSL имеют сложные гетерозиготные мутации DARS2. Гомозиготные мутации в гене DARS2 встречаются очень редко, отличаются атипичной клинической картиной и доброкачественным течением. Так, у большинства пациентов вместе с типичной симптоматикой заболевания в виде поражения пирамидной системы с развитием парезов и параличей возможно наблюдать пароксизмальную форму атаксии и арефлексии.

Митохондриальная аспартил т-РНК синтетаза является ферментом, который необходим для жизни, и у пациентов никогда не бывает двух нулевых мутаций. Эти наблюдения показывают, что диапазон разрешающих мутаций, приводящих к активности митохондриальной аспартил т-РНК синтетазы, при котором появляются клинические симптомы, но нет риска смерти, является узким [36].

Лечение

Несмотря на то что этиология LBSL хорошо изучена, под вопросом остается патогенез заболевания. На данном этапе развития медицины патогенетический способ лечения рассматриваемой лейкоэнцефалопатии не найден. Применяется в основном симптоматическая терапия, которая облегчает состояние пациента и улучшает в какой-то степени качество жизни. Определенное значение имеет раннее использование методов физической реабилитации для профилактики развития осложнений, связанных с нарушением мышечного тонуса и возможности передвижения, развитием контрактур и сколиотических изменений позвоночника. При развитии речевых нарушений и дисфагии необходимо подключение логопедических занятий и аппаратной терапии для улучшения функции глотания. При выраженных контрактурах может возникать вопрос о проведении консервативной ортопедической коррекции, вопрос об ортопедических оперативных вмешательствах должен решаться коллегиально.

Имеются некоторые данные об эффективности длительных курсов ингибитора карбоангидразы ацетозоламида, особенно в группе пациентов с гомозиготной мутацией в гене DARS2, имеющих пароксизмальную форму атаксии, но это требует дальнейшего изучения.

Использование курсов нейрометаболических и нейропротективных препаратов описано

при лечении LBSL в отдельных клинических наблюдениях, но не имеет патогенетического значения и существенно не влияет на течение и темпы прогрессирования заболевания. У пациентов с явлениями гипомиелинизации и ремиттирующим течением заболевания отмечался положительный эффект при применении терапии глюкокортикостероидами, но он не имел положительного прогностического значения для заболевания, а ввиду возможных осложнений терапии использование кортикостероидов не целесообразно.

Перспективным является направление таргетной терапии. Так, в настоящее время проводятся исследования применения антисмысловых олигонуклеотидов, которые способны блокировать синтез белка с соответствующей матричной РНК путем образования дуплексных участков, и таким образом подавляют синтез патологических белков в митохондриях, предотвращая повреждение структур нервной системы.

Заключение

Таким образом, в настоящее время накопились определенные теоретические и клинические данные об этиологии, патогенезе, клинических

проявлений и диагностики LBSL. Современные методы молекулярно-генетической диагностики и нейровизуализации, позволяют установить точный диагноз LBSL.

Достижения в изучении генетических заболеваний, сопровождающихся поражением нервной системы и энергетического обмена в нейронах, позволили добиться лучшего понимания этиопатогенеза митохондриальных болезней, однако остается множество нерешенных вопросов, главным образом затрагивающих патогенез LBSL.

Важным направлением дальнейших научных исследований является выявление генофенотипических корреляций, определение механизмов развития и прогрессирования патологии, поиск ранних диагностических маркеров и разработка методов патогенетического лечения LBSL.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

Funding

The authors declare that no financial support was received for the research.

Список литературы

1. Werner R., Daum E., Felber S., Wöhrle J.C. Leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and not always lactate elevation. *Clin. Neuroradiol.* 2018; 28(3): 451–453. DOI: 10.1007/s00062-017-0647-z
2. van Berge L., Hamilton E.M., Linnankivi T., Uziel G., Steenweg M.E., Isohanni P., et al. LBSL Research Group. Leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and lactate elevation: clinical and genetic characterization and target for therapy. *Brain.* 2014; 137(Pt 4): 1019–1029. DOI: 10.1093/brain/awu026
3. Wong L.C. Mitochondrial syndromes with leukoencephalopathies. *Semin. Neurol.* 2012; 32(1): 55–61. DOI: 10.1055/s-0032-1306387
4. Ardisson A., Tonduti D., Legati A., Lamantea E., Barone R., Dorboz I., et al. KARS-related diseases: progressive leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord calcifications as new phenotype and a review of literature. *Orphanet. J. Rare. Dis.* 2018;13(1):45. DOI: 10.1186/s13023-018-0788-4
5. Lebre A.S., Rio M., Faivre d'Arcier L., Vernerey D., Landrieu P., Slama A., et al. A common pattern of brain MRI imaging in mitochondrial diseases with complex I deficiency. *J. Med. Genet.* 2011;48(1):16–23. DOI: 10.1136/jmg.2010.079624
6. Finsterer J., Zarrouk-Mahjoub S. Involvement of the spinal cord in mitochondrial disorders. *J. Neurosci. Rural. Pract.* 2018; 9(2): 245–251. DOI: 10.4103/jnrp.jnrp_446_17
7. Yelam A., Nagarajan E., Chuquilin M., Govindarajan R. Leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and lactate elevation: a novel mutation in the DARS2 gene. *BMJ Case Rep.* 2019; 12(1): bcr-2018-227755. DOI: 10.1136/bcr-2018-227755
8. Sissler M., González-Serrano L.E., Westhof E. Recent Advances in Mitochondrial Aminoacyl-tRNASynthetases and Disease. *Trends. Mol. Med.* 2017; 23(8): 693–708. DOI: 10.1016/j.molmed.2017.06.002
9. Zhang J., Liu M., Zhou L., Zhang Z.B., Wang J.M., Jiang Y.W., Wu Y. DARS mutations responsible for hypomyelination with brain stem and spinal cord involvement and leg spasticity: report of two cases and review of literature. *Zhonghua. Er. Ke. Za. Zhi.* 2018; 56(3): 211–215. DOI: 10.3760/cma.j.isn.0578-1310.2018.03.011
10. van Berge L., Dooves S., van Berkel C.G.M., Polder E., van der Knaap M.S., Scheper G.C. 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. DOI: 10.1042/BJ20110795
11. Synofzik M., Schicks J., Lindig T., Biskup S., Schmidt T., Hansel J., et al. Acetazolamide-responsive exercise-induced episodic ataxia associated with a novel

- homozygous DARS2 mutation. *J. Med. Genet.* 2011; 48(10): 713–715. DOI: 10.1136/jmg.2011.090282
12. Николаева Е.А., Козина А.А., Яблонская М.И., Харабадзе М.Н., Мамедов И.С., Золкина И.В., Новиков П.В. Лейкоэнцефалопатия с преимущественным поражением ствола мозга, спинного мозга и повышенным уровнем лактата. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2013; 58(5): 54–58.
 13. Lan M.Y., Chang Y.Y., Yeh T.H., Lin T.K., Lu C.S. Leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and lactate elevation (LBSL) with a novel DARS2 mutation and isolated progressive spastic paraparesis. *J. Neurol. Sci.* 2017; 372: 229–231. DOI: 10.1016/j.jns.2016.11.058
 14. van Berge L., Doovestephanie S., van Berkel C.G.M., Polder E., van der Knaap M.S., Scheper G.C. 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. DOI: 10.1042/BJ20110795
 15. Kassem H., Wafaie A., Abdelfattah S., Farid T. Leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and lactate elevation (LBSL): assessment of the involved white matter tracts by MRI. *Eur. J. Radiol.* 2014;83(1):191–196. DOI: 10.1016/j.ejrad.2013.09.023
 16. Shimojima K., Higashiguchi T., Kishimoto K., Miyatake S., Miyake N., Takanashi J.I., et al. A Novel DARS2 mutation in a Japanese patient with leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement but no lactate elevation. *Hum. Genome Var.* 2017; 4: 17051. DOI: 10.1038/hgv.2017.51
 17. Steenweg M.E., Ghezzi D., Haack T., Abbink T.E.M., Martinelli D., van Berkel C.G.M., et al. Leukoencephalopathy with thalamus and brainstem involvement and high lactate 'LTBL' caused by EARS2 mutations. *Brain.* 2012;135(Pt 5): 1387–1394. DOI: 10.1093/brain/aww070
 18. Moore S.A., Kumar N., Gavrilova R.H. Leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement (and high lactate): raising the bar for diagnosis. *J. Neurol.* 2012; 259(11): 2494–2497. DOI: 10.1007/s00415-012-6596-1
 19. Çavuşoğlu D., Olgaç-Dündar N., Öztekin Ö., Özdemir T.R., Arıcan P., Gençpınar P. The first pediatric case of leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and lactate elevation (LBSL) from Turkey. *Turk. J. Pediatr.* 2018; 60(2): 216–220x. DOI: 10.24953/turkped.2018.02.018
 20. Yahia A., Elsayed L., Babai A., Salih M.A., El-Sadig S.M., Amin M., et al. Intra-familial phenotypic heterogeneity in a Sudanese family with DARS2-related leukoencephalopathy, brainstem and spinal cord involvement and lactate elevation: a case report. *BMC Neurol.* 2018; 18(1): 175. DOI: 10.1186/s12883-018-1180-7
 21. Yamashita S., Miyake N., Matsumoto N., Osaka H., Iai M., Aida N., Tanaka Y. Neuropathology of leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and high lactate caused by a homozygous mutation of DARS2. *Brain. Dev.* 2013; 35(4): 312–316. DOI: 10.1016/j.braindev.2012.05.00
 22. Mierzewska H., van der Knaap M.S., Scheper G.C., Bekiesinska-Figatowska M., Szczepanik E., Jurkiewicz E. Leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and lactate elevation in the first Polish patient. *Brain. Dev.* 2011; 33(9): 713–717. DOI: 10.1016/j.braindev.2010.12.00
 23. 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 содержанием лактата при МР-спектроскопии (митохондриальная аспартил-тРНК-синтетазная недостаточность). *Вопросы современной педиатрии.* 2015; 14(6): 724–731. DOI: 10.15690/vsp.v14i6.1483
 24. Moore D.R., Areta J., Coffey V.G., Stellingwerff T., Phillips S.M., Burke L.M., et al. Daytime pattern of post-exercise protein intake affects whole-body protein turnover in resistance-trained males. *Nutr. Metab. (Lond.).* 2012; 9(1): 91. DOI: 10.1186/1743-7075-9-91
 25. Steenweg M.E., van Berge L., van Berkel C.G., de Coo I.F., Temple I.K., Brockmann K., et al. Early-onset LBSL: how severe does it get? *Neuropediatrics.* 2012; 43(6): 332–338. DOI: 10.1055/s-0032-1329395
 26. Finsterer J., Zarrouk-Mahjoub S. Involvement of the Spinal Cord in Mitochondrial Disorders. *J. Neurosci. Rural. Pract.* 2018; 9(2): 245–251. DOI: 10.4103/jnpr.jnpr_446_17
 27. Tzoulis C., Tran G.T., Coxhead J., Bertelsen B., Lilleng P.K., Balafkan N., et al. Molecular pathogenesis of polymerase γ -related neurodegeneration. *Ann. Neurol.* 2014; 76(1): 66–81. DOI: 10.1002/ana.24185
 28. van der Knaap M.S., Hamilton E.M., van Berge L. Reply: DARS2 gene clinical spectrum: new ideas regarding an underdiagnosed leukoencephalopathy. *Brain.* 2014; 137(Pt 7): e290. DOI: 10.1093/brain/awu135
 29. Labauge P., Dorboz I., Eymard-Pierre E., Dereeper O., Boespflug-Tanguy O. Clinically asymptomatic adult patient with extensive LBSL MRI pattern and DARS2 mutations. *J. Neurol.* 2011; 258: 335–337. DOI: 10.1007/s00415-010-5755-5
 30. Cheng F.B., Shen P.P., Zhou H.W., Meng H.M., Yang Y., Feng J.C. Adult-onset leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement in Chinese Han population: a case report and literature review. *Neurol. India.* 2013; 61(2): 161–163. DOI: 10.4103/0028-3886
 31. Карпова М.И., Василенко А.Ф., Короткова Д.Г., Кочетков И.В., Шестакова М.В., Буянова Г.В., Заринова З.З. Лейкоэнцефалопатия с поздним началом с преимущественным поражением ствола

- головного мозга, спинного мозга и повышением лактата (клинические наблюдения). *Нервно-мышечные болезни*. 2019;9(3):32–39. DOI: 10.17650/2222-8721-2019-9-3-32-39
32. Taft R.J., Vanderver A., Leventer R.J., Damiani S.A., Simons C., Grimmond S.M., et al. Mutations in DARS cause hypomyelination with brain stem and spinal cord involvement and leg spasticity. *Am. J. Hum. Genet.* 2013; 92(5): 774–780. DOI: 10.1016/j.ajhg.2013.04.006
 33. Tylki-Szymanska A., Jurkiewicz E., Zakharova E.Y., Bobek-Billewicz B. Leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and lactate elevation: high outcome variation between two siblings. *Neuropediatrics*. 2014; 45(3): 188–191. DOI: 10.1055/s-0033-1364105
 34. Schicks J., Schöls L., Synofzik M., Van Der Knaap M.S. Teaching neuroimages: MRI guides genetics: Leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement. *Neurology*. 2013; 80 (16): 176–177. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31828cf846.
 35. Wolf N.I., Toro C., Kister I., Latif K.A., Leventer R., Pizzino A., et al. DARS-associated leukoencephalopathy can mimic a steroid-responsive neuroinflammatory disorder. *Neurology*. 2015; 84(3): 226–230. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001157
 36. Martikainen M.H., Ellfolk U., Majamaa K. Impaired information-processing speed and working memory in leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and elevated lactate (LBSL) and DARS2 mutations: a report of three adult patients. *J. Neurol.* 2013; 260(8): 2078–2083. DOI: 10.1007/s00415-013-6940-0

References

1. Werner R., Daum E., Felber S., Wöhrle J.C. Leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and not always lactate elevation. *Clin. Neuroradiol.* 2018; 28(3): 451–453. DOI: 10.1007/s00062-017-0647-z
2. van Berge L., Hamilton E.M., Linnankivi T., Uziel G., Steenweg M.E., Isohanni P., et al., LBSL Research Group. Leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and lactate elevation: clinical and genetic characterization and target for therapy. *Brain*. 2014; 137(Pt 4): 1019–1029. DOI: 10.1093/brain/awu026
3. Wong L.C. Mitochondrial syndromes with leukoencephalopathies. *Semin. Neurol.* 2012; 32(1): 55–61. DOI: 10.1055/s-0032-1306387
4. Ardisson A., Tonduti D., Legati A., Lamantea E., Barone R., Dorboz I., et al. KARS-related diseases: progressive leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord calcifications as new phenotype and a review of literature. *Orphanet. J. Rare. Dis.* 2018;13(1):45. DOI: 10.1186/s13023-018-0788-4
5. Lebre A.S., Rio M., Faivre d'Arcier L., Vernerey D., Landrieu P., Slama A., et al. A common pattern of brain MRI imaging in mitochondrial diseases with complex I deficiency. *J. Med. Genet.* 2011;48(1):16–23. DOI: 10.1136/jmg.2010.079624
6. Finsterer J., Zarrouk-Mahjoub S. Involvement of the spinal cord in mitochondrial disorders. *J. Neurosci. Rural. Pract.* 2018; 9(2): 245–251. DOI: 10.4103/jnrp.jnrp_446_17
7. Yelam A., Nagarajan E., Chuquilin M., Govindarajan R. Leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and lactate elevation: a novel mutation in the DARS2 gene. *BMJ Case Rep.* 2019; 12(1): bcr-2018–227755. DOI: 10.1136/bcr-2018-227755
8. Sissler M., González-Serrano L.E., Westhof E. Recent Advances in Mitochondrial Aminoacyl-tRNA Synthetases and Disease. *Trends. Mol. Med.* 2017; 23(8): 693–708. DOI: 10.1016/j.molmed.2017.06.002
9. Zhang J., Liu M., Zhou L., Zhang Z.B., Wang J.M., Jiang Y.W., Wu Y. DARS mutations responsible for hypomyelination with brain stem and spinal cord involvement and leg spasticity: report of two cases and review of literature. *Zhonghua. Er. Ke. Za. Zhi.* 2018; 56(3): 211–215. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2018.03.011
10. van Berge L., Dooves S., van Berkel C.G.M., Polder E., van der Knaap M.S., Scheper G.C. 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. DOI: 10.1042/BJ20110795
11. Synofzik M., Schicks J., Lindig T., Biskup S., Schmidt T., Hansel J., et al. Acetazolamide-responsive exercise-induced episodic ataxia associated with a novel homozygous DARS2 mutation. *J. Med. Genet.* 2011; 48(10): 713–715. DOI: 10.1136/jmg.2011.090282
12. Nikolayeva E.A., Kozina A.A., Yablonskaya M.I., Kharabadze M.N., Mamedov I.S., Zolkina I.V., Novikov P.V. Leukoencephalopathy with predominant brainstem and spinal cord involvement and lactate elevation. *Rossiiskii Vestnik Perinatologii i Peditrii.* 2013; 58(5): 54–58 (In Russ., English abstract).
13. Lan M.Y., Chang Y.Y., Yeh T.H., Lin T.K., Lu C.S. Leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and lactate elevation (LBSL) with a novel DARS2 mutation and isolated progressive spastic paraparesis. *J. Neurol. Sci.* 2017; 372: 229–231. DOI: 10.1016/j.jns.2016.11.058
14. van Berge L., Doovestephanie S., van Berkel C.G.M., Polder E., van der Knaap M.S., Scheper G.C. 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. DOI: 10.1042/BJ20110795

15. Kassem H., Wafaie A., Abdelfattah S., Farid T. Leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and lactate elevation (LBSL): assessment of the involved white matter tracts by MRI. *Eur. J. Radiol.* 2014;83(1):191–196. DOI: 10.1016/j.ejrad.2013.09.023
16. Shimojima K., Higashiguchi T., Kishimoto K., Miyatake S., Miyake N., Takanashi J.I., et al. A Novel DARS2 mutation in a Japanese patient with leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement but no lactate elevation. *Hum. Genome. Var.* 2017; 4: 17051. DOI: 10.1038/hgv.2017.51
17. Steenweg M.E., Ghezzi D., Haack T., Abbink T.E.M., Martinelli D., van Berkel C.G.M., et al. Leukoencephalopathy with thalamus and brainstem involvement and high lactate 'LTBL' caused by EARS2 mutations. *Brain.* 2012;135(Pt 5): 1387–1394. DOI: 10.1093/brain/aww070
18. Moore S.A., Kumar N., Gavrilova R.H. Leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement (and high lactate): raising the bar for diagnosis. *J. Neurol.* 2012; 259(11): 2494–2497. DOI: 10.1007/s00415-012-6596-1
19. Çavuşoğlu D., Olgaç-Dündar N., Öztekin Ö., Özdemir T.R., Arıcan P., Gençpınar P. The first pediatric case of leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and lactate elevation (LBSL) from Turkey. *Turk. J. Pediatr.* 2018; 60(2): 216–220x. DOI: 10.24953/turkjped.2018.02.018
20. Yahia A., Elsayed L., Babai A., Salih M.A., El-Sadig S.M., Amin M., et al. Intra-familial phenotypic heterogeneity in a Sudanese family with DARS2-related leukoencephalopathy, brainstem and spinal cord involvement and lactate elevation: a case report. *BMC Neurol.* 2018; 18(1): 175. DOI: 10.1186/s12883-018-1180-7
21. Yamashita S., Miyake N., Matsumoto N., Osaka H., Iai M., Aida N., Tanaka Y. Neuropathology of leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and high lactate caused by a homozygous mutation of DARS2. *Brain. Dev.* 2013; 35(4): 312–316. DOI: 10.1016/j.braindev.2012.05.00
22. Mierzevska H., van der Knaap M.S., Scheper G.C., Bekiesinska-Figatowska M., Szczepanik E., Jurkiewicz E. Leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and lactate elevation in the first Polish patient. *Brain. Dev.* 2011; 33(9): 713–717. DOI: 10.1016/j.braindev.2010.12.00
23. Kolesnikova Y.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-tRNASynthetase Deficiency). *Current Pediatrics.* 2015; 14(6): 724–731 (In Russ., English abstract). DOI: 10.15690/vsp.v14i6.1483
24. Moore D.R., Areta J., Coffey V.G., Stellingwerff T., Phillips S.M., Burke L.M., et al. Daytime pattern of post-exercise protein intake affects whole-body protein turnover in resistance-trained males. *Nutr. Metab. (Lond.)*. 2012; 9(1): 91. DOI: 10.1186/1743-7075-9-91
25. Steenweg M.E., van Berge L., van Berkel C.G., de Coo I.F., Temple I.K., Brockmann K., et al. Early-onset LBSL: how severe does it get? *Neuropediatrics.* 2012; 43(6): 332–338. DOI: 10.1055/s-0032-1329395
26. Finsterer J., Zarrouk-Mahjoub S. Involvement of the Spinal Cord in Mitochondrial Disorders. *J. Neurosci. Rural. Pract.* 2018; 9(2): 245–251. DOI: 10.4103/jnpr.jnpr_446_17
27. Tzoulis C., Tran G.T., Coxhead J., Bertelsen B., Lil-leng P.K., Balafkan N., et al. Molecular pathogenesis of polymerase γ -related neurodegeneration. *Ann. Neurol.* 2014; 76(1): 66–81. DOI: 10.1002/ana.24185
28. van der Knaap M.S., Hamilton E.M., van Berge L. Reply: DARS2 gene clinical spectrum: new ideas regarding an underdiagnosed leukoencephalopathy. *Brain.* 2014; 137(Pt 7): e290. DOI: 10.1093/brain/awu135
29. Labauge P., Dorboz I., Eymard-Pierre E., Dereeper O., Boespflug-Tanguy O. Clinically asymptomatic adult patient with extensive LBSL MRI pattern and DARS2 mutations. *J. Neurol.* 2011; 258: 335–337. DOI: 10.1007/s00415-010-5755-5
30. Cheng F.B., Shen P.P., Zhou H.W., Meng H.M., Yang Y., Feng J.C. Adult-onset leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement in Chinese Han population: a case report and literature review. *Neurol. India.* 2013; 61(2): 161–163. DOI: 10.4103/0028-3886
31. Karpova M.I., Vasilenko A.F., Korotkova D.G., Kochetkov I.V., Shestakova M.V., Buyanova G.V., Zaripova Z.Z. Late-onset leukoencephalopathy with predominant damage to the brain stem, spinal cord and increased lactate (clinical observations). *Neuromuscular Diseases.* 2019; 9(3): 32–39 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17650/2222-8721-2019-9-3-32-39
32. Taft R.J., Vanderver A., Leventer R.J., Damiani S.A., Simons C., Grimmond S.M., et al. Mutations in DARS cause hypomyelination with brain stem and spinal cord involvement and leg spasticity. *Am. J. Hum. Genet.* 2013; 92(5): 774–780. DOI: 10.1016/j.ajhg.2013.04.006
33. Tyłki-Szymanska A., Jurkiewicz E., Zakharova E.Y., Bobek-Billewicz B. Leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and lactate elevation: high outcome variation between two siblings. *Neuropediatrics.* 2014; 45(3): 188–191. DOI: 10.1055/s-0033-1364105
34. Schicks J., Schöls L., Synofzik M., Van Der Knaap M.S. Teaching neuroimages: MRI guides genetics: Leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement. *Neurology.* 2013; 80 (16): 176–177. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31828cf846
35. Wolf N.I., Toro C., Kister I., Latif K.A., Leventer R., Pizzino A., et al. DARS-associated leukoencephalopathy can mimic a steroid-responsive neuroinflammatory disorder. *Neurology.* 2015; 84(3): 226–230. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001157

36. Martikainen M.H., Ellfolk U., Majamaa K. Impaired information-processing speed and working memory in leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and elevated lactate (LBSL) and DARS2

mutations: a report of three adult patients. *J. Neurol.* 2013; 260(8): 2078–2083. DOI: 10.1007/s00415-013-6940-0

Вклад авторов

Рябченко А.Ю.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация данных из литературных источников.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант

Губина А.Е.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследования, в частности сбор литературных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Author contributions

Ryabchenko A.Yu.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — reference data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Gubina A.E.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting the study, collecting reference data.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Сведения об авторах / Information about the authors

Рябченко Александр Юрьевич* — кандидат медицинских наук; доцент кафедры неврологии, медицинской генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-8731-2565>

Контактная информация: e-mail: nevrolog2007@inbox.ru; тел.: +7 (912) 849-78-66;

ул. Уральская, д. 2/11, кв. 173, г. Оренбург, 460001, Россия.

Aleksandr Yu. Ryabchenko* — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Neurology and Medical Genetics, Orenburg State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-8731-2565>

Contact information: e-mail: nevrolog2007@inbox.ru; tel.: +7 (912) 849-78-66;

Uralskaya str., 2/11, 173, Orenburg, 460001, Russia.

Губина Анастасия Евгеньевна — клинический ординатор кафедры клинической медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-0486-061X>

Anastasia E. Gubina — Clinical Resident, Chair of Clinical Medicine, Orenburg State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-0486-061X>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author