

INTERNATIONAL SCIENTIFIC
PERIODICAL JOURNAL



THE EUROPEAN ASSOCIATION OF PEDAGOGUES AND PSYCHOLOGISTS "SCIENCE"

"THE UNITY OF SCIENCE"

"THE UNITY OF SCIENCE"

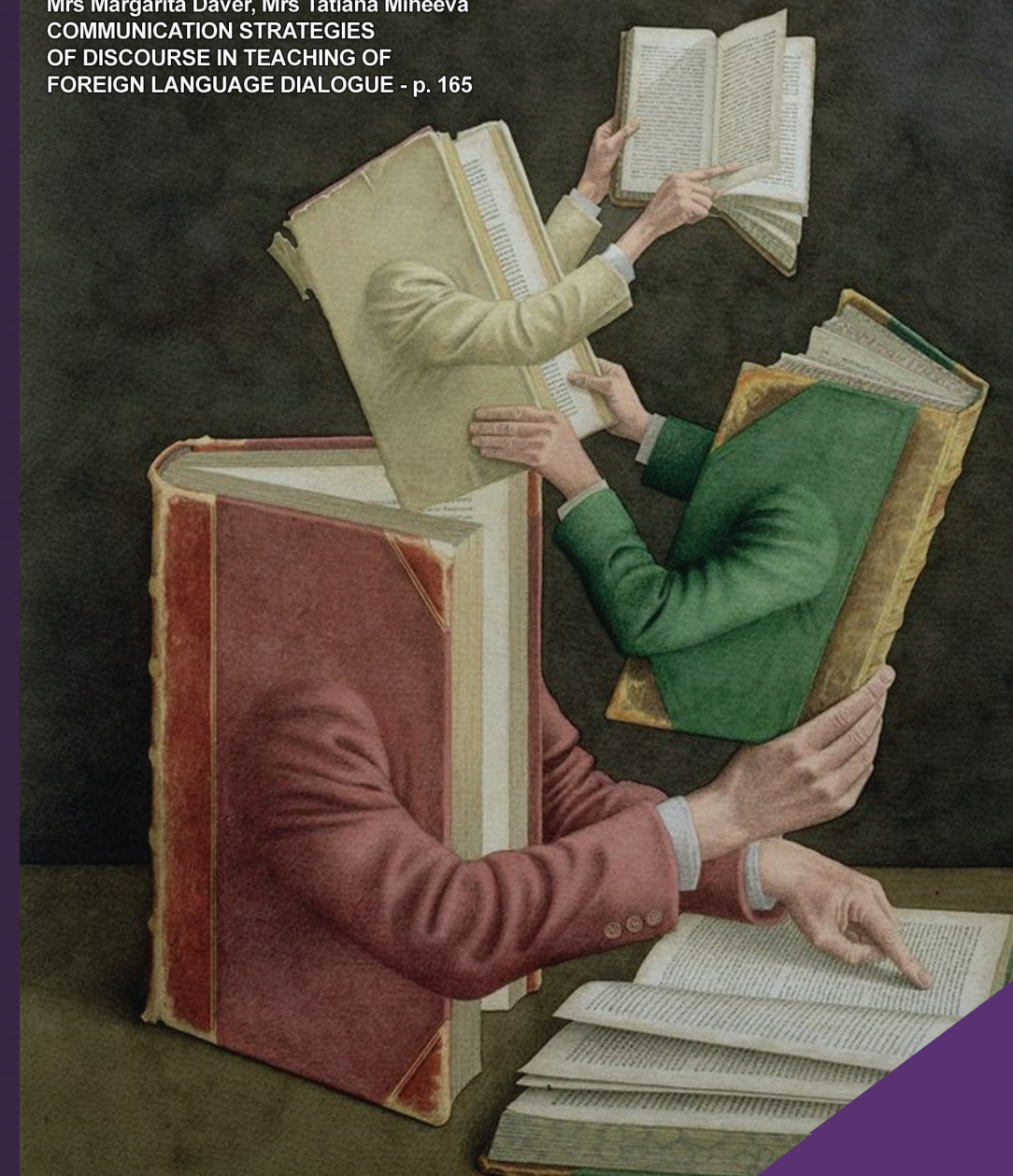
VIENNA, AUSTRIA, OCTOBER, 2016

THE EUROPEAN ASSOCIATION OF PEDAGOGUES AND PSYCHOLOGISTS "SCIENCE"

MONOGRAPH

Mrs Margarita Daver, Mrs Tatiana Miheeva
COMMUNICATION STRATEGIES
OF DISCOURSE IN TEACHING OF
FOREIGN LANGUAGE DIALOGUE - p. 165

VIENNA, AUSTRIA



October, 2016

EUROPEAN ASSOCIATION OF
PEDAGOGUES AND PSYCHOLOGISTS

“SCIENCE”



International scientific periodical journal

"THE UNITY OF SCIENCE"

Vienna, Austria, 2016

CLINICAL CASE OF LEUKOENCEPHALOPATHY WITH BRAINSTEM AND SPINAL CORD INVOLVEMENT AND LACTATE ELEVATION158



Khlunovs'ka L.Yu.
*MD, Ph.D, assistant,
Department of Pediatrics and Medical Genetics
HSEE of Ukraine
«Bukovinian State Medical University»*



Lastivka I.V.
*MD, PhD, associate of professor,
Department of Pediatrics
and Medical Genetics
HSEE of Ukraine
«Bukovinian State Medical University»*



Polishchuk M.I.
*Ph.D, associate of professor,
Deputy Director of the
Department of Health of Chernivtsi Regional
State Administration*

Kazymiryk O.I.
*Head of the department
of Pediatric Neurology
of Chernivtsi Regional Children's Hospital*

Burmei D.V.
5th year student of HSEE of Ukraine «Bukovinian State Medical University»

THE PRIORITY OF USE OF MODERN INNOVATIVE TECHNOLOGIES IN HIGHER MEDICAL EDUCATION.....161



Shuper V.O.
*PhD, assistant professor of the Department
of Internal Medicine, Clinical Pharmacology
and Occupational Diseases, Higher State Educational Establishment
of Ukraine "Bukovinian State Medical University"*

MONOGRAPH

COMMUNICATION STRATEGIES OF DISCOURSE IN TEACHING OF FOREIGN LANGUAGE DIALOGUE.....165

Mrs Margarita Daver
*Phd, doctor of pedagogical sciences,
Associate professor*

Mrs Tatiana Miheeva
*Phd, doctor of pedagogical sciences,
Associate professor*

CLINICAL CASE OF LEUKOENCEPHALOPATHY WITH BRAINSTEM AND SPINAL CORD INVOLVEMENT AND LACTATE ELEVATION

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ЛЕЙКОЕНЦЕФАЛОПАТІЇ З УРАЖЕННЯМ СТОВБУРА ГОЛОВНОГО МОЗКУ ТА СПИННОГО МОЗКУ З ВИСОКИМ РІВНЕМ ЛАКТАТУ

Khlunovs'ka L.Yu.

MD, PhD, assistant,
Department of Pediatrics and Medical Genetics
HSEE of Ukraine «Bukovinian State Medical University»

Lastivka I.V.

MD, PhD, associate of professor,
Department of Pediatrics and Medical Genetics
HSEE of Ukraine «Bukovinian State Medical University»

Polishchuk M.I.

PhD, associate of professor, Deputy Director of the Department of Health of Chernivtsi Regional State Administration

Kazymiryk O.I.

Head of the department of Pediatric Neurology of Chernivtsi Regional Children's Hospital

Burmei D.V.

5th year student of HSEE of Ukraine «Bukovinian State Medical University»
Teatralna Square, 2, Chernivtsi, Ukraine, 58002

Хлуновська Л.Ю.

к.мед.н.,
асистент кафедри педіатрії
та медичної генетики

Ластівка І.В.

к.мед.н., доцент кафедри педіатрії та медичної генетики ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»

Поліщук М.І.

к.мед.н., доцент, заступник директора Департаменту охорони здоров'я Чернівецької обласної державної адміністрації

Казимірик О.І.

Завідувач відділення дитячої неврології Обласної дитячої клінічної лікарні м. Чернівці, лікар вищої категорії

Бурмей Д.В.

студент 5 курсу ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»
Театральна площа, 2, м. Чернівці, Україна, 58002

Abstract: Leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and lactate elevation is a rare autosomal recessive mitochondrial disease that manifests by loss of sensitivity, ataxia, increase spasticity and as a result, the child cannot walk independently. Basic methods of diagnosis – MRI of the brain and DNA-diagnostics.

Key words: proband, mitochondrial disease, leukoencephalopathy, MRI, mutation.

Резюме. Лейкоенцефалопатія з ураженням стовбура головного мозку та спинного мозку з високим рівнем лактату це рідкісне аутосомно-рецесивне мітохондріальне захворювання, що проявляється втратою поверхневої чутливості, атаксією, наростанням спастичності та, як наслідок, дитина не може самостійно пересуватися. Основні методи діагностики – МРТ головного мозку та ДНК-діагностика.

Ключові слова: пробанд, мітохондріальне захворювання, лейкодистрофія, МРТ, мутація.

Введення. Однією із форм мітохондріальної енцефалопатії є LBSL (Leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and lactate elevation) синдром, або лейкоенцефалопатія з ураженням стовбура головного мозку та спинного мозку з високим рівнем лактату. Вперше ця патологія була описана van der Knaap et al. у 2002 році на прикладі 8 пацієнтів із повільно прогресуючими дисфункціями пірамідної системи, мозочка та спинного мозку [2]. Фенотиповий MIM № 611105, ген/локус MIM № 610956.

Клінічно LBSL проявляється повільною прогресуючою дисфункцією пірамідних та мозочкових шляхів, дорзальних стовпів, що призводить до зниження вібраційної чутливості та відчуття положення тіла в просторі. Додаткові симптоми – психічні порушення, повільно прогресуюча атаксія, спастичність і нейропатія. Даний синдром виникає внаслідок мутації гена DARS2, який кодує мітохондріальну аспартил-тРНК-синтетазу. Синдром розвивається у грудному та підлітковому віці, призводить до втрати чутливості та навичок ходь-

би, в одиничних випадках супроводжується судомами [1-3].

Тип успадкування патології – аутосомно-рецесивний. Зниження активності ферменту мітохондріальної аспартил-тРНК-синтетази призводить до порушення процесу приєднання аспарагінової кислоти до відповідної мітохондріальної тРНК і як наслідок, зміни всіх білків, які кодуються мтРНК. Таким чином, LBSL відноситься до мітохондріальних захворювань, обумовлених мутаціями ядерного геному [4, 6].

МРТ головного мозку – основний метод для встановлення попереднього діагнозу. До характерних МР-критеріїв відносяться зниження інтенсивності сигналу в режимі T1 та посилення в T2 від білої речовини головного мозку, від задніх канатиків та задніх відділів бічних канатиків, від пірамід довгастого мозку та медіальної петлі на рівні стовбура мозку [4].

Складність подальшої молекулярно-генетичної верифікації діагнозу пов'язана з тим, що клінічні фенотипи захворювань можуть бути обумовлені мутаціями одного з 30 ядерних генів, здатних

впливати на мітохондріальний енергообмін [7].

Диференційна діагностика LBSL проводиться із різними захворюваннями нервової системи з ураженням білої речовини, лейкоцистозом та запальними захворюваннями ЦНС. Для всіх форм лейкоцистозу характерний прогресуючий перебіг, симетричність ураження, симптоми пошкодження білої речовини центральної та периферичної нервових систем. Більшість інфантильних форм лейкоцистозу проявляються на першому півріччі життя, у той час як LBSL маніфестує після 12 місяців. Відмінними ознаками метахроматичної та глобоїдно-клітинної лейкоцистозу є прогресуюче зниження інтелекту з розвитком тяжкого епілептичного синдрому. Інфантильна форма хвороби Пеліцеуса-Мерцбахера відрізняється від LBSL початком клінічних проявів одразу після народження (ротаторний ністагм, тремор голови, затримка психо-моторного розвитку, спастичність, мозочкові розлади) [5]. Лікування неспецифічне, в основному спрямоване на покращення метаболічних процесів.

Постановка проблеми. Розглянуто клінічний випадок лейкоенцефалопатії з ураженням стовбура головного мозку з високим рівнем лактату у двох дітей з однієї родини: пробанд 1 – хлопчик А., 2008 р.н., пробанд 2 – дівчинка К., 2010 р.н.

Результати обстеження. Проведено детальний аналіз результатів комплексного обстеження двох дітей із однаковим перебігом захворювання з метою встановлення заключного діагнозу. Діагностика та лікування проводилось від моменту народження дітей по 2016 рік на базі українських (м. Чернівці, м. Харків, м. Київ), російської (м. Москва) та італійської (м. Мілан) спеціалізованих клінік.

Хлопчик А. народився від I вагітності, яка перебігала на фоні загрози викидня, прееклампсії тяжкого ступеня, I пологів у 36-37 тижнів, шляхом кесаревого розтину. Вага при народженні – 3300 г, довжина 53 см, оцінка по Апгар 7-7 балів. Починаючи з 2-місяця життя пробанд 1 почав надлишково набирати у вазі: 1-й міс. – 800 г, II – 1800 г, III і наступні – по 1000 г. Голову утримував з 2 місяців, гуління з'явилося у 3 місяці, самостійно сидів у 7 місяців, ходив з підтримкою за дві руки з 14 місяців.

Дівчинка К. народилася від II вагітності, II пологів, шляхом кесаревого розтину, вага при народженні 3000 г. ріст і розвиток дитини відповідали віковим особливостям.

У 1 рік і 3 місяці батьки звернули увагу на те, що хлопчик А. відстає у стато-кінетичному та психо-мовленнєвому розвитку від однолітків. Було проведено ряд обстежень: МРТ головного мозку (2009 р.): перивентрикулярно виявлено масивні ділянки гомогенно підвищеного МР-сигналу у T2, зниженого у T1-режимі з пальцеподібними чіткими контурами, незначні смужкоподібні підвищення МР-сигналу по периметру бічних шлуночків з деяким їх розширенням, III і IV шлуночки – без особливостей. У обох півкулях перивентрикулярно до IV шлуночка візализуються подібні ділянки. Конвексимальні субарахноїдальні борозни і простори відповідають віковим особливостям. Серединні структури мозку та совбурові структури не змінені. Заключення – дисмієлогенне (дисметаболічне) захворювання головного мозку.

За даними електронейроміографії (2009 р.) у пробанда 1 встановлено помірне зниження амплітуди дистальної М-відповіді велико- та малоомілкового нервів з обох сторін, швидкість проведення по нервам незначно знижена; сила скорочень дистальних м'язів розгиначів 55 % та 71 %, згиначів – 46 % та 50 %, що свідчить про центральний генез м'язової гіпотонії.

Електроенцефалографічне дослідження (2009 р.) виявило у хлопчика А. незначні загальномоозкові зміни біоелектричної активності, переважання повільнохвильової активності, представленої

дельта та тета-хвилями, що можна розцінити як морфо-функціональну «незрілість» головного мозку.

У 4-місячому віці дівчинці К. з метою виключення подібного спадкового захворювання проведено МРТ головного мозку, де було виявлено аналогічні пробанду 1 зміни: МР-картина дисмієлогенного дисметаболічного процесу головного мозку, конвексимальна лікворна дисциркуляція.

В подальшому хлопчик А. був направлений до Харківського спеціалізованого медико-генетичного центру (2010 р.) з приводу затримки психомоторного розвитку та надлишкової ваги дитини. В результаті обстежень отримано наступні результати:

- Каріотип 46, XY, 1 % хромосомної нестабільності.
- Високоєфективна рідинна хроматографія амінокислот крові: незначне зниження рівня гліцину - 0,104 (норма=0,107-0,343), рівні решти амінокислот в межах референтних показників.
- Дослідження активності мітохондріальних ферментів: коефіцієнт фосфорилування: малат – 3 (норма 3 відн. од.), сукцинат – 2 (норма 2 відн. од.), аскорбат – 0 (норма 1 відн. од.); швидкість фосфорилування – 111,8 ммоль/хв (норма 249-271).
- Високоєфективна газова хроматографія – мас-спектрометрія органічних кислот сечі: позитивний сульфідний тест – 10 мг/мл (в нормі відсутній), помірне підвищення 2-гідроксибутирової кислоти, 3-гідроксиметилглутарової кислоти і зниження гомованілової кислоти.

Таким чином, у пробанда 1 було виявлено дефіцит ферментних комплексів дихального ланцюга. Проведено диференційну діагностику з порушенням обміну сірковмісних амінокислот, глутаровою ацидурією, мітохондріальною енцефалопатією та первинним порушенням пуринового обміну. Встановлено заключний діагноз: мітохондріальна енцефалопатія, вторинне порушення пуринового обміну.

У 1,5-річному віці пробанд 1 скерований на дообстеження та лікування до неврологічного відділення ОХМАТДИТ (м. Київ, 2010 р.) з приводу відставання у стато-кінетичному та психо-мовному розвитку. На момент поступлення дитина самостійно не сиділа, сиділа невпевнено, погано говорила – вимовляла лише окремі прості склади та слова. Об'єктивно: дитина голову утримує, в сидячому положенні швидко завалюється на спину, впізнає та реагує на батьків, погано утримує предмети в руці. Черепно-мозкові нерви: очні щілини і зіниці D=S, рух очних яблук не обмежений, пряма та співдружна реакції зіниць збережені, горизонтальний ністагм з ротаторним компонентом, акт конвергенції та акомодатії послаблені; обличчя симетричне, язик по середній лінії; м'язовий тонус та сила м'язів дифузно знижені, сухожилі та періостальні рефлексії не викликаються, черевні рефлексії знижені, періодично позитивний симптом Бабінського. Опора на всю стопу, при підтримці переступає, підтягуючи стопи.

Загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, іонограма, глікемічний профіль, загальний аналіз сечі (2010 р.) – без патологічних змін. Електронейроміографія (2010 р.): нейропатичний тип змін, D>S, більш характерний для центрального генезу захворювання; лівобічна провідникова недостатність. МРТ головного мозку (2010 р.): серединні структури мозку не змінені, шлуночки – звичайної форми, нормальних розмірів, симетричні, підпаутинний простір не розширений; в білій речовині мозку симетрично у великих півкулях мозку та мозочка виявлено вогнища підвищеної ехогенності дифузного характеру, ознак об'ємних утворень не встановлено; мозолисте тіло, гіпофіз, хіазма, міст, довгастий мозок – без особливостей; мигдалики мозочка на рівні великого потиличного отвору, ретробульбарна ситківка – без особливостей. Заключення

– МРТ-ознаки ураження білої речовини головного мозку та мозочка, з великою ймовірністю – лейкоцистозія. Заключення офтальмолога (2010 р.): оптичні середовища прозорі, диск зорового нерва блідо-рожевого кольору з чіткими межами, хід і калібр судин не змінені. Заключення ендокринолога (2010 р.): ожиріння алиментарно-конституційного генезу. Дитина отримувала метаболічну терапію (2010 р.): коензим Q, вітамін E, B1, B12, АТФ, рибоксин. Курс ЛФК, масажу та фізпроцедур. Виписано хлопчика А. з ОХМАТДИТУ з діагнозом: дегенеративне прогресуюче захворювання нервової системи, ймовірно – лейкоцистозія.

У 2011 році обом дітям у Лабораторії спадкових захворювань обміну речовин Медико-генетичного наукового центру Російської академії медичних наук було проведено частковий аналіз гена DARS2 та встановлено діагноз: лейкоенцефалопатія з ураженням стовбура головного мозку з високим рівнем лактату.

З метою підтвердження спадкової мітохондріальної патології усі члени родини пройшли ДНК-діагностику у відділі молекулярної нейрогенетики Інституту неврології ім. Карло Беста (м. Мілан, 2013 р.). У обох пробандів проведено секвенування гена DARS2. Виявлено гетерозиготну трансверсію С-Г у екзоні 3 пари основ 1 2 вище вказаної ділянки ланцюга ДНК та гетерозиготну транзицію Т-С у екзоні 5 пари основ 2 нижче вказаної ділянки ланцюга ДНК. Висновок: виявлено комплексну гетерозиготність з мутацією у гені DARS2. Дана мутація призводить до лейкоенцефалопатії з ураженням стовбура головного мозку та спинного мозку, з підвищеним утворенням лактату. Обоє батьків пробандів є здоровими носіями мутацій гена DARS2. У матері виявлено гетерозиготну мутацію с.228-1 2С>G у екзоні 3 вище вказаної ділянки. У батька – гетерозиготна мутація

с.492+2Т>С у екзоні 5 нижче вказаної ділянки.

Щорічно діти проходила курси реабілітації у Центрі медико-соціальної реабілітації дітей з органічними ураженнями нервової системи (м. Чернівці). Стан хлопчика погіршився у 2015 році, в період інтенсивного росту. У 2016 році у нього відмічена посилена виснажливості та швидка втомлюваність психічних процесів, знижений м'язовий тонус верхніх та нижніх кінцівок, гіпорексія, дитина голову не утримує, не сидить, не повзає, не ходить самостійно, самостійно себе не обслуговує.

У дівчинки К., за даними 2016 року, розвиток психічних та мовленнєвих функцій відповідає віку, відмічається підвищена виснажливості та втомлюваність психічних процесів, знижений м'язовий тонус на верхніх та нижніх кінцівках, гіпорексія, дитина не може виконувати такі великі моторні функції як біг чи стрибки, хода атактична, з підтримкою за одну руку, в межах приміщення може пересуватися самостійно, частково обслуговує себе.

Відсутність специфічних клінічних та лабораторних ознак лейкоенцефалопатії з ураженням стовбура головного мозку та спинного мозку відтермінує можливість встановлення спадкового генезу патології, що призводить до появи хворих дітей в одній родині.

Висновки. Виявлення патогенних мутацій гена DARS2 дозволяє встановити кінцевий клінічний діагноз лейкоенцефалопатії з ураженням стовбура головного мозку та спинного мозку. Молекулярне пошкодження, яке відповідає за розвиток даного захворювання вже ідентифіковано, що дозволяє виявити (або виключити) його носійство у членів родини пацієнта. Окрім того, з'являється можливість проведення пренатальної діагностики для попередження народження дитини з подібною патологією.

REFERENCES:

1. Guzeva V.I., Efet E.A., Nikolaeva O.M. Lejkoencefalopatiya s preimushchestvennym porazheniem stvola mozga, spinno-mozgovo mozga i povyshennym laktatom pri MR-spektroskopii (klinicheskoe nablyudenie) / V.I. Guzeva, E.A. Efet, O.M. Nikolaeva // *Nejrohirurgiya i nevrologiya detskogo vozrasta*. – 2013. – № 1 (35). – S. 16-22. [Гузєва В.І., Ефет Е.А., Ніколаєва О.М. Лейкоенцефалопатія з переважним ураженням ствола мозку, спинного мозку та підвищеним лактатом при МР-спектроскопії (клінічне спостереження) / В.І. Гузєва, Е.А. Ефет, О.М. Ніколаєва // *Нейрохірургія і неврологія дитячого віку*. – 2013. – № 1 (35). – С. 16-22.]
2. Haritonov V.I. Novoe v ehpileptologii / V.I. Haritonov // *NejroNews*. – 2012. – № 9 (44). – S. 27-30. [Харітонов В.І. Нове в епілептології / В.І. Харітонов // *НейроNews*. – 2012. – № 9 (44). – С. 27-30.]
3. Klinicheskie proyavleniya i molekulyarno-geneticheskaya diagnostika lejkoencefalopatii s preimushchestvennym porazheniem stvola mozga, spinno-mozgovo mozga i povyshennym laktatom u detej / A.S. Petruhin, E.YU. Zaharova, A.A. Demushkina i dr. / *ZHurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova*. – 2009. – № 9. – S. 16-22. [Клінічні прояви та молекулярно-генетична діагностика лейкоенцефалопатії з переважним ураженням ствола мозку, спинного мозку та підвищеним лактатом у дітей / А.С. Петрухін, Е.Ю. Захарова, А.А. Демущкіна і др. / *Журнал неврології і психіатрії ім. С.С. Корсакова*. – 2009. – № 9. – С. 16-22.]
4. Klinicheskie sluchai lejkoencefalopatii s preimushchestvennym porazheniem stvola mozga, spinno-mozgovo mozga i povyshennym sodержaniem laktata pri MR-spektroskopii (mitochondrial'naya aspartil-tRNK-sintetaznaya nedostatochnost') / E.P. Kolesnikova, L.M. Kuzenkova, K.V. Savost'yanov i dr. // *Voprosy sovremennoj pediatrii*. – 2015. – Том 14, № 6. – S. 724-731. [Клінічні випадки лейкоенцефалопатії з переважним ураженням ствола мозку, спинного мозку та підвищеним вмістом лактату при МР-спектроскопії (мітохондріальна аспартил-тРНК-синтетазна недостатність) / Е.П. Колєснікова, Л.М. Кузенкова, К.В. Савост'янов і др. // *Вопросы современной педиатрии*. – 2015. – Том 14, № 6. – С. 724-731.]
5. Lastivka I.V. Klinichnij vipadok hвороби Peliceusa-Mercbahera / I.V. Lastivka, L.YU. Hlunov's'ka // *Bukovins'kij medichnij visnik*. – 2016. – Том 20, № 2 (78). – S. 229-231. [Ластівка І.В. Клінічний випадок хвороби Пеліцеуса-Мерцбахера / І.В. Ластівка, Л.Ю. Хлуновська // *Буковинський медичний вісник*. – 2016. – Том 20, № 2 (78). – С. 229-231.]
6. Leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and high brain lactate / D. Tavora, M. Nakayama, R. Gama et al. // *Arq. Neuropsiquiatr.* – 2007. – № 65 (2-B). – P. 506-511.
7. Nikolaeva E.A. Diagnostika i profilaktika yadernо-kodiruemih mitohondrial'nyh zabolovanij u detej / E.A. Nikolaeva // *Ros-sijskij vestnik perinatologii i pediatrii*. – № 2. – 2014. – S. 19-28. [Ніколаєва Е.А. Діагностика і профілактика ядерно-кодированих мітохондріальних захворювань у дітей / Е.А. Ніколаєва // *Російський вестник перинатології і педиатрії*. – 2014. – № 2. – С. 19-28.]