

Синдром истощения митохондриальной ДНК 13-го типа. Описание клинического случая

Г.С. Голосная¹, О.Н. Красноруцкая², Н.А. Ермоленко¹, В.Л. Ефимова³, Т.А. Ларионова⁴, Д.М. Субботин⁵, Д.А. Феклистов⁶, М.Д. Тысячина⁷

¹Кафедра неврологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России; Россия, 394036 Воронеж, ул. Студенческая, 10;

²кафедра поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России; Россия, 394036 Воронеж, ул. Студенческая, 10;

³кафедра возрастной психологии и педагогики семьи ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена»; Россия, 191186 Санкт-Петербург, Набережная реки Мойки, 48;

⁴ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.В. Виноградова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 117292 Москва, ул. Вавилова, 61, стр. 2;

⁵ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1;

⁶Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 125412 Москва, ул. Талдомская, 2;

⁷ООО «КДЭП», клиника «Epihelp»; Россия, 117218 Москва, ул. Новочеремушкинская, 23, корп. 2

Контакты: Галина Станиславовна Голосная ggolosnaya@yandex.ru

Этиология детского церебрального паралича у детей с внутриутробной гипотрофией при рождении и задержкой развития часто объясняется влиянием хронической внутриутробной гипоксии. Однако у детей с гипотонией и задержкой развития необходимо проведение генетического обследования.

Цель публикации – клиническое описание случая митохондриального заболевания, обусловленного мутациями в гене *FBXL4*, и определение основных критериев для диагностики синдромов истощения митохондриальной ДНК (мтДНК) в раннем детском возрасте.

Синдром истощения мтДНК 13-го типа вызван мутациями в гене *FBXL4*, локализованном в локусе 6q16.1–q16.27. Впервые данное нарушение описали в 2013 г. Р.Е. Воппен и Х. Гаї независимо друг от друга. Синдромы истощения мтДНК представляют собой клинически и генетически гетерогенную группу заболеваний, наследуемых по аутосомно-рецессивному типу и вызванных мутациями в генах, поддерживающих биогенез и целостность мтДНК.

Энцефаломиопатический синдром истощения мтДНК 13-го типа (MTDPS13) (OMIM: 615471) – чрезвычайно редкое аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное биаллельными мутациями в гене *FBXL4* (MIM: 605654), с предполагаемой распространенностью 1 случай на 100–400 тыс. новорожденных. Характерно начало заболевания в неонатальном периоде, при этом у 75 % пациентов симптомы проявляются к 3-месячному возрасту. В большинстве случаев синдром истощения мтДНК 13-го типа манифестирует в раннем неонатальном периоде, однако описаны наблюдения более поздней манифестации в возрасте до 24 мес. Заболевание характеризуется энцефалопатией, гипотонией, лактат-ацидозом, выраженной задержкой развития и изменениями в области базальных ганглиев по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга. Энцефаломиопатия, связанная с *FBXL4*, представляет собой мультисистемное заболевание, поражающее в основном центральную нервную систему, сердце и печень. Характерны такие клинические проявления, как лактоацидемия, задержка развития и генерализованная гипотония, а также нарушения питания и задержка роста. У некоторых пациентов были выявлены различные отличительные черты лица, включая выступающий лоб, синусообразные складки, густые брови, длинные ресницы, эпикантус, короткие глазные щели, гипертелоризм, широкую и вдавленную переносицу, длинный и гладкий желобок, тонкую киноварь верхней губы и низко посаженные уши.

Прогноз крайне неблагоприятный, большинство детей умирают в первые 4 года жизни. Около половины пациентов страдают микроцефалией и гипераммониемией. Исход заболевания вариабельный, о летальном исходе сообщалось в 30 % случаев; в среднем смерть наступала в возрасте 3 лет (медиана – 2 года).

Установление диагноза заболевания имеет большую значимость для медико-генетического консультирования и возможной пренатальной диагностики.

Ключевые слова: митохондриальные заболевания, синдром истощения митохондриальной ДНК 13-го типа, детский церебральный паралич, задержка развития

Для цитирования: Голосная Г.С., Красноручская О.Н., Ермоленко Н.А. и др. Синдром истощения митохондриальной ДНК 13-го типа. Описание клинического случая. Русский журнал детской неврологии 2024;19(2):72–9.
DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-2-72-79>

Mitochondrial DNA depletion syndrome 13. A case report

G.S. Golosnaya¹, O.N. Krasnorutskaya², N.A. Ermolenko¹, V.L. Efimova³, T.A. Larionova⁴, D.M. Subbotin⁵, D.A. Feklistov⁶, M.D. Tsyachina⁷

¹Department of Neurology, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Ministry of Health of Russia; 10 Studencheskaya St., Voronezh 394036, Russia;

²Department of Polyclinic Pediatrics, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Ministry of Health of Russia; 10 Studencheskaya St., Voronezh 394036, Russia;

³Department of Age Psychology and Family Pedagogy, A.I. Herzen Russian State Pedagogical University; 48 Naberezhnaya Reki Moyki, Saint Petersburg 191186, Russia;

⁴V.V. Vinogradov City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; Build. 2, 61 Vavilova St., Moscow 117292, Russia;

⁵Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia;

⁶Yu.E. Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Taldomskaya St., Moscow 125412, Russia;

⁷Medical Center “Consultative and diagnostic epileptological care”, “Epihelp” Clinic; Build. 2, 23 Novocheremushkinskaya St., Moscow 117218, Russia

Contacts: Galina Stanislavovna Golosnaya ggolosnaya@yandex.ru

The etiology of cerebral palsy in children with intrauterine hypotrophy at birth and developmental delay is often explained by chronic intrauterine hypoxia. However, children with muscle hypotonia and developmental delay require genetic examination. The aim of this study is to report a case of mitochondrial disease caused by *FBXL4* gene mutations and to identify main diagnostic criteria for mitochondrial DNA (mtDNA) depletion syndromes (MDS) in early childhood.

Mitochondrial DNA depletion syndrome-13 is associated with *FBXL4* gene mutations located in the 6q16.1–q16.27 locus. This disorder was first described in 2013 by P.E. Bonnen and X. Gai independently. MDS are a clinically and genetically heterogeneous group of diseases inherited by an autosomal recessive type and caused by mutations in genes that support the biogenesis and integrity of mtDNA.

Encephalomyopathic mtDNA depletion syndrome-13 (MTDPS13) (OMIM: 615471) is an exceedingly rare autosomal recessive disease caused by biallelic mutations in the *FBXL4* gene (MIM: 605654) with an estimated prevalence of 1 case per 100,000–400,000 newborns. The disease onset is usually observed in the neonatal period; 75 % of patients develop symptoms by the age of 3 months. In the majority of cases, mtDNA depletion syndrome-13 manifests itself in the early neonatal period; however, in some patients, the disease onset was registered by the age of 24 months. The disease is characterized by encephalopathy, hypotension, lactic acidosis, severe developmental delay, and changes in the area of basal ganglia revealed by magnetic resonance imaging of the brain. *FBXL4*-related encephalomyopathy is a multisystem disease primarily affecting the central nervous system, heart, and liver. It is characterized by different clinical manifestations such as lactic acidosis, developmental delay, generalized hypotension, nutritional disorders, and growth retardation. Some patients demonstrate specific facial features, including prominent forehead, sinus-shaped folds, thick eyebrows, long eyelashes, epicanthus, short eye slits, hypertelorism, wide and depressed nose bridge, long and smooth labial groove, thin upper lip, and low-set ears.

The disease prognosis is extremely poor; most children die before the age of 4 years. Approximately half of the patients suffer from microcephaly and hyperammonemia. The outcome varies; death was reported in 30 % of cases. Mean time to death was 3 years (median – 2 years).

The diagnosis is crucial for medical and genetic counseling and possible prenatal diagnosis.

Keywords: mitochondrial diseases, mitochondrial DNA depletion syndrome-13, cerebral palsy, developmental delay

For citation: Golosnaya G.S., Krasnorutskaya O.N., Ermolenko N.A. et al. Mitochondrial DNA depletion syndrome 13. A case report. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii* = Russian Journal of Child Neurology 2024;19(2):72–9. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-2-72-79>

Этиология детского церебрального паралича у детей с внутриутробной гипотрофией при рождении и задержкой развития часто объясняется влиянием хронической внутриутробной гипоксии. Однако у де-

тей с гипотонией и задержкой развития необходимо проведение генетического обследования.

Синдром истощения митохондриальной ДНК (мтДНК) 13-го типа вызван мутациями в гене *FBXL4*,

локализованном в локусе 6q16.1–q16.27 [7, 8, 10, 11, 13, 15, 30]. Впервые данное нарушение описали в 2013 г. P.E. Vonnen и X. Gai независимо друг от друга [10, 16]. Синдромы истощения мтДНК представляют собой клинически и генетически гетерогенную группу заболеваний, наследуемых по аутосомно-рецессивному типу и вызванных мутациями в генах, поддерживающих биогенез и целостность мтДНК [9]. При таких нарушениях происходит снижение числа копий мтДНК в пораженных тканях без ее структурного повреждения. Клинически выделяют 3 формы заболеваний, связанных со снижением копийности мтДНК: энцефаломиопатическую, миопатическую и гепатоцеребральную. Известно 20 генов, мутации которых приводят к развитию синдромов истощения мтДНК: *ABAT*, *AGK*, *C10ORF2 (TWINKLE)*, *DGUOK*, *DNA2*, *FBXL4*, *MFN2*, *MGME1*, *MPV17*, *OPA1*, *POLG*, *POLG2*, *RNASEH1*, *RRM2B*, *SLC25A4*, *SUCLA2*, *SUCLG1*, *TFAM*, *TK2*, *TYMP*. В Российской Федерации в лаборатории наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра им. акад. Н.П. Бочкова (МГНЦ) у 36 пациентов были диагностированы синдромы истощения мтДНК с мутациями в генах *POLG* и *TWINKLE* (энцефаломиопатическая и гепатоцеребральная формы), *DGUOK* и *MPV17* (гепатоцеребральная форма), что составило существенную долю от всех ранних форм митохондриальных заболеваний [1, 4–6]. Энцефаломиопатический синдром истощения мтДНК (mitochondrial DNA depletion syndrome 13, encephalomyopathic type, MTDPS13) (OMIM: 615471) – чрезвычайно редкое аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное биаллельными мутациями в гене *FBXL4* (MIM: 605654), с предполагаемой распространенностью 1 случай на 100–400 тыс. новорожденных. Характерно начало заболевания в неонатальном периоде, при этом у 75 % пациентов симптомы проявляются к 3-месячному возрасту. В большинстве случаев синдром истощения мтДНК 13-го типа манифестирует в раннем неонатальном периоде, однако описаны наблюдения более поздней манифестации в возрасте до 24 мес. Заболевание характеризуется энцефалопатией, гипотонией, лактат-ацидозом, выраженной задержкой развития и изменениями в области базальных ганглиев по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга. Энцефаломиопатия, связанная с *FBXL4*, представляет собой мультисистемное заболевание, поражающее в основном центральную нервную систему, сердце и печень. Характерны такие проявления заболевания, как лактоацидемия, задержка развития и генерализованная гипотония, а также нарушения питания и задержка роста. В ряде случаев выявлены особенности строения лица, включая выступающий лоб, синусообразные складки, густые брови, длинные ресницы, эпикантус, короткие глазные щели, гипер-

телоризм, широкую и вдавленную переносицу, длинный и гладкий желобок, тонкую кинофару верхней губы и низко посаженные уши [14]. По данным M. Huemer и соавт. [19, 26], у пациентов с мутациями в гене *FBXL4* отмечаются такие фенотипические признаки, как узкое и длинное лицо, выступающий лоб, густые брови, узкие глазные щели, широкая переносица, седловидный нос. Прогноз крайне неблагоприятный, большинство детей умирают в первые 4 года жизни. Около половины пациентов страдают микроцефалией и гипераммониемией. Исход заболевания вариателен, о летальном исходе сообщалось в 30 % случаев; в среднем смерть наступала в возрасте 3 лет (медиана – 2 года) [17, 20, 22, 24]. В настоящее время в мире описано 26 клинических наблюдений.

Ген *FBXL4* кодирует белок (F-box and leucine-rich repeat 4 protein), являющийся одной из субъединиц убиквитинпротеинлигазного комплекса, который играет важную роль в процессе разрушения дефектных белков в клетке, в том числе в митохондриях [12, 18, 19]. Точная функция данного белка неизвестна, но на культурах клеток было показано, что в поврежденных митохондриях снижается синтез АТФ и нарушается репликация мтДНК, что в конечном итоге приводит к снижению числа ее копий в тканях и нарушению работы дыхательной цепи митохондрий [21, 23, 27, 28]. Установление диагноза заболевания имеет большую значимость для медико-генетического консультирования и возможной пренатальной диагностики.

Цель данной публикации – клиническое описание первого российского случая митохондриального заболевания, обусловленного мутациями в гене *FBXL4*, и определение основных критериев для диагностики синдромов истощения мтДНК в раннем детском возрасте.

Приводим клиническое наблюдение пациентки с синдромом истощения мтДНК 13-го (энцефаломиопатического) типа.

Клинический случай

Анамнез. Девочка от 2-й (естественно наступившей) беременности, протекавшей на фоне токсикоза в I триместре; диагностирован синдром задержки развития плода с 30-й недели гестации. Роды 2-е, физиологические, на 41-й неделе. При рождении масса тела 2770 г, длина тела 55 см, окружность головы 34 см, окружность грудной клетки 31 см, оценка по шкале Апгар – 8/8; закричала сразу, грудь взяла, сосала хорошо. Переведена в отделение патологии новорожденных в связи с затянувшейся желтухой новорожденных, получала фототерапию. Выписана домой на 14-е сутки жизни. Наблюдалась неврологом с возраста 1 мес жизни. Отмечались выраженная мышечная гипотония, задержка темпа моторного развития. Развитие до года: голову держит с 2 мес, сидит с 1 года, самостоятельная ходьба с 1 года 7 мес. Получа-

ла курсы массажа, ноотропные препараты с положительным эффектом. За период наблюдения проводилось обследование офтальмолога в декретированные сроки — патологии не выявлено.

Видеоэлектроэнцефалографический мониторинг в возрасте 3 мес: во сне регистрируются единичные разряды региональной эпилептиформной активности в виде одиночных комплексов острая—медленная волна в левой височной области. В дальнейшем при проведении видеоэлектроэнцефалографического мониторинга в динамике в возрасте 1 года 6 мес, 2 лет эпилептиформной активности зарегистрировано не было.

При осмотре в возрасте 2,5 года: сохраняется неуверенная походка, девочка ходит самостоятельно, широко расставляя ноги. Говорит отдельные слова. Со слов родителей, ребенок понимает обращенную речь, выполняет простые команды. Судорожные приступы не отмечались. Зрение и слух сохранены. Пользуется ложкой, жует хорошо. Помогает одеваться. Динамика развития медленно-положительная. Эпизодов регресса навыков мать не отмечает. Задержка речевого развития отмечена с возраста 1 года 3 мес.

Консультация невролога. Детский церебральный паралич. Атаксический церебральный паралич. GMFCS II. Темповая задержка моторного развития. Задержка речевого развития.

Результаты исследований. Видеоэлектроэнцефалографический мониторинг в возрасте 2,5 года: эпилептиформной активности не зарегистрировано.

Биохимический анализ крови: уровни аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, общего билирубина, щелочной фосфатазы в пределах нормы, аммиак крови — 58 мкмоль/л (норма — 21–50 мкмоль/л); лактат — 4,0 ммоль/л, после нагрузки — 6,6 ммоль/л.

Магнитно-резонансная томография головного мозга: картина асимметричной вентрикуломегалии, признаки субэпендимальных псевдокист боковых желудочков. Признаки изменений структур задней черепной ямки из спектра Денди—Уокера (вероятна гипоплазия мозжечка, асимметричная вентрикуломегалия).

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: без патологии. Ультразвуковое исследование почек: асимметрия размеров почек.

Эхокардиография: без особенностей.

Консультация ортопеда (в возрасте 2 лет). В сфере опорно-двигательного аппарата при первичном осмотре предъявлялись жалобы на шаткость походки, ходьбу при поддержке за одну руку. В ортопедическом статусе отмечалось нарушение осанки в виде кифоза в положении сидя с низкой фиксацией углов лопаток, что может быть связано с пониженным тонусом мышц спины. Отмечалось отклонение голени от средней оси на 5°. При сохранном объеме движений в суставах верхних и нижних конечностей с выраженной наружноротационной гипермобиль-

ностью в тазобедренных суставах справа и слева (ротация до 90° при норме 50° [3]) отмечалось изолированное ограничение разгибания в правом коленном суставе с дефицитом в 10° и изменением показателя подколенного угла до 30° в сравнении с подколенным углом 0° слева, что может указывать на ретракцию задней группы мышц правого бедра [25, 29]. Под нагрузкой отмечалось вальгусное отклонение пяточных костей с углом 16° (при норме не более 6° [3]), свободно центрировавшееся пассивно. На момент осмотра ходьба была возможна при поддержке за одну руку, походка неустойчивая, с расширенной базой, с выраженными атаксическими элементами. В опорную фазу разгибания в правом коленном суставе не происходило, что указывает на фиксированный характер контрактуры. В фазе выноса сгибание в коленном суставе отсутствовало, вынос ноги происходил через отведение.

По данным рентгенографии тазобедренных суставов (от ноября 2022 г.) определялись головки бедренных костей в латеропозиции, больше слева. Данные представлены в табл. 1.

Таким образом, рентгенологическая картина соответствует подвывиху головки левой бедренной кости с признаками ацетабулярной дисплазии слева.

Для оценки нарастания изменений в левом тазобедренном суставе была рекомендована контрольная рентгенография. Данные представлены в табл. 2.

Таким образом, у пациентки за период наблюдения проявления подвывиха купировались, однако сохраняются признаки ацетабулярной дисплазии слева.

Консультация логопеда (в 2,5 года). Задержка речевого развития. Обращенную речь понимает на бытовом уровне. В самостоятельной речи однословные высказывания, лексикон не соответствует возрасту, фразовая речь не сформирована, гипотония мышц речевого аппарата.

Консультация генетика (октябрь 2023 г.). Причина консультации: атаксия. При осмотре: реакция на осмотр спокойная. Произносит отдельные слова. Битемпоральное сужение. Низко посаженные диспластичные ушные раковины с гипоплазированной мочкой. Высокий лоб. Несколько запавшая широкая переносица, двусторонний эпикант. Высокое небо. Уменьшенная нижняя челюсть. Инвертированные соски. Пупочная грыжа. Клинодактилия 5 пальцев кистей и плосковальгусные стопы. Сколиоз. Походка на широкой основе, неуверенная. Мышечный тонус с тенденцией к гипотонии.

Генеалогический анамнез. Пробанд — девочка в возрасте 2 года 5 мес, старший брат здоров. Брак родителей некровнородственный. Национальная принадлежность: русские. Первый случай в семье. Жалобы: неуверенная походка, задержка речевого развития.

Результаты генетических исследований. Скрининг-тесты на лизосомные болезни накопления (ЛБН) (определение активности лизосомных ферментов бета-D-глюкози-

Таблица 1. Данные рентгенографии тазобедренных суставов

Table 1. Findings of hip joint X-ray

Показатель Parameter	Справа Right	Слева Left	Комментарий Comment
Костный край вертлужной впадины Bony edge of the acetabulum	Закруглен Rounded	Закруглен Rounded	—
Дуга Shenton–Menard Shenton–Menard line	Нарушена Impaired	Нарушена Impaired	—
Дуга Calve Calve line	Не нарушена Normal	Нарушена Impaired	—
Ацетабулярный индекс, градусы Acetabular index, degrees	22	29	При норме у новорожденно-го ребенка 25–29° [2] Normal: 25–29° in a newborn [2]
Шеечно-диафизарный угол, проекционный, градусы Projected cervico-diaphyseal angle, degrees	152	156	—
Индекс экстррузии головки бедренной кости, % Femoral head extrusion index, %	24	42	При норме <33 % [20] Normal: <33 % [20]
Угол вертикального соответствия, градусы Sharp angle, degrees	53	53	При норме 85–90° [3] Normal: 85–90° [3]

Таблица 2. Данные рентгенографии тазобедренных суставов в динамике

Table 2. Findings of hip joint X-ray in dynamics

Показатель Parameter	Справа Right			Слева Left			Комментарий Comment
	Первично Primary	Повторно Second time	Δ	Первично Primary	Повторно Second time	Δ	
Костный край вертлужной впадины Bony edge of the acetabulum	Закруглен Rounded	Угловой Angular	—	Закруглен Rounded	Угловой Angular	—	—
Дуга Shenton–Menard Shenton–Menard line	Нарушена Impaired	Нарушена Impaired	—	Нарушена Impaired	Нарушена Impaired	—	—
Дуга Calve Calve line	Не нарушена Normal	Не нарушена Normal	—	Нарушена Impaired	Не нарушена Normal	—	—
Ацетабулярный индекс, градусы Acetabular index, degrees	22	20	2	29	26	3	При норме у новорожденного ребенка 25–29° Normal: 25–29° in a newborn
Шеечно-диафизарный угол, проекционный, градусы Projected cervico-diaphyseal angle, degrees	152	147	5	156	144	12	—
Индекс экстррузии головки бедренной кости, % Femoral head extrusion index, %	24	18	6	42	28	14	При норме <33 % Normal: <33 %
Угол вертикального соответствия, градусы Sharp angle, degrees	53	66	13	53	60	7	При норме 85–90° Normal: 85–90°

дазы, альфа-D-глюкозидазы, альфа-L-идуронидазы, сфингомиелиназы, галактоцереброзидазы, альфа-галактозидазы в пятнах высушенной крови) (МГНЦ): активность измеренных лизосомных ферментов в пределах референсных значений.

Скрининг-тесты на ЛБН-3 (определение активности лизосомных ферментов идуронат-2-сульфатазы (мукополисахаридоз (МПС) II типа), N-ацетил-альфа-D-глюкозаминидазы (МПС ШВ), N-ацетилгалактозамин-6-сульфат-сульфатазы (МПС IVA), арилсульфатазы В (МПС VI), трипептида в пятнах высушенной крови) (МГНЦ): активность измеренных лизосомных ферментов в пределах референсных значений.

Полное секвенирование генома («Геномед», 2023 г.): в гене *FBXL4* выявлено 2 патогенных варианта: с.627_633delAAATAGT (p.Asn210fs) и с.64C>Tр.Arg22*. Патогенные варианты в гомозиготном, компаунд-гетерозиготном состоянии в гене *FBXL4* ассоциированы с энцефаломиопатическим синдромом истощения мтДНК, тип наследования — аутосомно-рецессивный. Обнаруженные гетерозиготные варианты в транс-положении могут быть причиной заболевания. Рекомендуются сопоставление фенотипа пациента с фенотипом заболеваний, ассоциированных с геном, и обследование родителей для установления происхождения варианта (de novo/наследуемый).

Результаты исследований, проведенных в МГНЦ. Комплексный анализ патогенности выявленной методом массового параллельного секвенирования мутации для ядерной семьи: методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру проведен поиск вариантов *FBXL4* (NM_012160.4):с.64C>T р.(Arg22Ter) и *FBXL4* (NM_012160.4):с.627_633delр.(Asn210LeufsTer9). Выявлены патогенные варианты с.64C>T и с.627_633del в компаунд-гетерозиготном состоянии. У отца выявлен патогенный вариант с.627_633del в гетерозиготном состоянии. У матери выявлен патогенный вариант с.64C>T в гетерозиготном состоянии. У брата изменений нуклеотидной последовательности не выявлено.

Заключительный диагноз: синдром истощения мтДНК (энцефаломиопатический тип), ассоциирован-

ный с патогенными вариантами гена *FBXL4* (OMIM: 615471; код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра: E88.8), тип наследования — аутосомно-рецессивный. Диагноз подтвержден на основании данных анамнеза, осмотра, клинического, лабораторных, инструментальных, молекулярно-генетических исследований.

Риск повторного рождения ребенка с данным заболеванием у родителей пробанда в этом браке составляет 25% (категория высокого генетического риска) при каждой беременности вне зависимости от пола ребенка.

Теоретический генетический риск для потомства пробанда в случае, если будущий партнер окажется носителем патогенных вариантов в гене *FBXL4*, высокий — 50%. При отсутствии носительства у партнера все дети будут здоровыми носителями (рекомендуется консультация врача-генетика при планировании беременности).

Возможна пренатальная диагностика на выявленные варианты в гене *FBXL4*.

Дородовая диагностика осуществляется путем ДНК-анализа материала плода на носительство данной замены. Биопсия хориона выполняется на сроке 10–12 нед гестации, амниоцентез — на сроке 15–18 нед гестации. Возможно проведение исследования материала эмбрионов методом преимплантационного генетического тестирования в рамках протокола экстракорпорального оплодотворения.

Общий прогноз зависит от тяжести симптомов.

Таким образом, мы представили случай редкого генетического заболевания — синдрома истощения мтДНК 13-го типа с манифестацией на 1-м месяце жизни. Клиническая симптоматика — выраженная гипотония и задержка развития — требовала детального обследования для уточнения причин. В настоящее время патогенетического лечения для выявленной патологии не существует. Подтверждение диагноза важно для семьи пациента как с целью определения прогноза для ребенка, так и для расчета репродуктивных рисков семьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дегтярева А.В., Степанова Е.В., Иткис Ю.С. и др. Клиническое наблюдение пациента с синдромом истощения митохондриальной ДНК. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2017;62(5):55–62.
Degtyareva A.V., Stepanova E.V., Itkis Yu.S. et al. Mitochondrial DNA depletion syndrome: a case report. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics 2017;62(5):55–62. (In Russ.).
2. Малахов О.А., Морозов А.К., Огарев Е.В., Косова И.А. Развитие тазобедренного сустава у детей и подростков (экспериментальное анатомо-рентгенологическое исследование). Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова 2002;9(3):70–5.
Malakhov O.A., Morozov A.K., Ogarev E.V., Kosova I.A. Hip joint development in children and adolescents (experimental anatomical and X-ray examination). Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova = N.N. Pirogov Bulletin of Traumatology and Orthopedics 2002;9(3):70–5. (In Russ.).
3. Маркс В.О. Ортопедическая диагностика (руководство-справочник). Мн.: Наука и техника, 1978. 512 с.
Marks V.O. Orthopedic diagnostics (tutorial). Minsk: Science and technology, 1978. 512 p. (In Russ.).
4. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Цыганкова П.Г., Абрикува А.В. Клинический полиморфизм митохондриальных энцефаломиопатий, обусловленных мутациями гена полимеразы гамма.

- Российский вестник перинатологии и педиатрии 2012;57(4–2):54–61.
- Mikhaylova S.V., Zakharova E.Yu., Tsygankova P.G., Abrukova A.V. Clinical polymorphism of mitochondrial encephalomyopathies caused by *POLG* mutations. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics 2012;57(4–2):54–61. (In Russ.).
5. Николаева Е.А. Диагностика и профилактика ядерно-кодируемых митохондриальных заболеваний у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2014;59(2):19–28. Nikolaeva E.A. Diagnosis and prevention of nuclear-encoded mitochondrial diseases in children. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics 2014;59(2):19–28. (In Russ.).
 6. Студеникин В.М., Глоба О.В. Митохондриальная патология у детей. Лечащий врач 2016;(1):32–5. Studenikin V.M., Globa O.V. Mitochondrial pathology in children. Lechashchiy vrach = Physician 2016;(1):32–5. (In Russ.).
 7. Antoun G., McBride S., Vanstone J. et al. Detailed biochemical and bioenergetic characterization of *FBXL4*-related encephalomyopathic mitochondrial DNA depletion. JIMD Rep 2016;27:1–9. DOI: 10.1007/8904_2015_491
 8. Bannwarth S., Procaccio V., Lebre A.S. et al. Prevalence of rare mitochondrial DNA mutations in mitochondrial disorders. J Med Genet 2013;50:704–14. DOI: 10.1136/jmedgenet-2013-101604
 9. Baroy T., Pedurupillay C., Blikrud Y. et al. A novel mutation in *FBXL4* in a Norwegian child with encephalomyopathic mitochondrial DNA depletion syndrome 13. Eur J Med Genet 2016;59:342–6. DOI: 10.1016/j.ejmg.2016.05.005
 10. Bonnen P.E., Yarham J.W., Besse A. et al. Mutations in *FBXL4* cause mitochondrial encephalopathy and a disorder of mitochondrial DNA maintenance. Am J Hum Genet 2013;93:471–81. DOI: 10.1016/j.ajhg.2013.07.017
 11. Chinnery P.F., Elliott H.R., Hudson G. et al. Epigenetics, epidemiology and mitochondrial DNA diseases. Int J Epidemiol 2012;41(1):177–87. DOI: 10.1093/ije/dyr232
 12. Davis R., Liang C., Edema-Hildebrand F. et al. Fibroblast growth factor 21 is a sensitive biomarker of mitochondrial disease. Am Acad Neurol 2013;81:1819–26. DOI: 10.1212/01.wnl.0000436068.43384.ef
 13. Debray F.G., Lambert M., Mitchell G.A. Disorders of mitochondrial function. Curr Opin Pediatr 208;20:471–82. DOI: 10.1097/MOP.0b013e328306ebb6
 14. El-Hattab A.W., Craigen W.J., Scaglia F. Mitochondrial DNA maintenance defects. Biochim Biophys Acta 2017;1863(6):1539–55. DOI: 10.1016/j.bbadis.2017.02.017
 15. El-Hattab Ayman W., Fernando Scaglia. Mitochondrial DNA depletion syndromes: Review and updates of genetic basis, manifestations, and therapeutic options. Neurotherapeutics 2013;10(2):186–98. DOI: 10.1007/s13311-013-0177-6
 16. Gai X., Ghezzi D., Johnson M.A. et al. Mutations in *FBXL4*, encoding a mitochondrial protein, cause early-onset mitochondrial encephalomyopathy. Am J Hum Genet 2013;93:482–95.
 17. Gold D.R., Cohen B.H. Treatment of mitochondrial cytopathies. Semin Neurol 2001;21:309–25. DOI: 10.1055/s-2001-17948
 18. Honzik T., Tesarova M., Magner M. et al. Neonatal onset of mitochondrial disorders in 129 patients: Clinical and laboratory characteristics and a new approach to diagnosis. J Inherit Metab Dis 2012;35:749–59.
 19. Huemer M., Karall D., Schossig A., Abdenur J.E. Clinical, morphological, biochemical, imaging and outcome parameters in 21 individuals with mitochondrial maintenance defect related to *FBXL4* mutations. J Inherit Metab Dis 2015;38(5):905–14. DOI: 10.1007/s10545-015-9836-6
 20. Koene S., Smeitink J. Mitochondrial Medicine. A Clinical Guideline. 1st edn. Khondrion, Nijmegen, 2011. 135 p.
 21. Liang C., Ahmad K., Sue C.M. The broadening spectrum of mitochondrial disease: Shifts in the diagnostic paradigm. Biochim Biophys Acta 2014;1840(4):1360–7. DOI: 10.1016/j.bbagen.2013.10.040
 22. Maypek E. Inborn Errors of Metabolism – Early Detection, Key Symptoms and Therapeutic Options. Bremen: UNI-MED, 2008. 128 p.
 23. Pagliarini D.J., Calvo S.E., Chang B. et al. A mitochondrial protein compendium elucidates complex I disease biology. Cell 2008;134(1):112–23.
 24. Pfeffer G., Majamaa K., Turnbull D.M. et al. Treatment for mitochondrial disorders. Cochrane Database Syst Rev 2012;4:1–42. DOI: 10.1002/14651858.CD004426.pub3
 25. Reimers J. The stability of the hip in children: A radiological study of the results of muscle surgery in cerebral palsy. Acta Orthop Scand 1980;184:1–100. DOI: 10.3109/ort.1980.51.suppl-184.01
 26. Schaefer A.M., Taylor R.W., Turnbull D.M., Chinnery P.F. The epidemiology of mitochondrial disorders – past, present and future. Biochim Biophys Acta 2004;1659:115–20. DOI: 10.1016/j.bbabi.2004.09.005
 27. Spinazzola A. Mitochondrial DNA mutations and depletion in pediatric medicine. Semin Fetal Neonatal Med 2011;16:190–6.
 28. Suomalainen A., Isohanni P. Mitochondrial DNA depletion syndromes – many genes, common mechanisms. Neuromuscul Disord 2010;20:429–37. DOI: 10.1016/j.nmd.2010.03.017
 29. Thompson N., Baker R., Cosgrove A. et al. Relevance of the popliteal angle to hamstring length in cerebral palsy crouch gait. J Pediatr Orthop 2001;21:383–7. DOI: 10.1097/01241398-200105000-00023
 30. Van Rij M.C., Jansen F.A.R., Hellebrekers D.M.E.I. et al. Polyhydramnios and cerebellar atrophy: A prenatal presentation of mitochondrial encephalomyopathy caused by mutations in the *FBXL4* gene. Clin Case Rep 2016;4(4):425–8.

ORCID авторов / ORCID of authors

- Г.С. Голосная / G.S. Golosnaya: <https://orcid.org/000-0001-6103-7171>
 О.Н. Красноруцкая / O.N. Krasnorutskaya: <https://orcid.org/0000-0003-4796-7334>
 Н.А. Ермоленко / N.A. Ermolenko: <https://orcid.org/0000-0001-7197-6009>
 В.Л. Ефимова / V.L. Efimova: <https://orcid.org/0000-0001-7029-9317>
 Т.А. Ларионова / T.A. Larionova: <https://orcid.org/0000-0002-8739-7498>
 Д.М. Субботин / D.M. Subbotin: <https://orcid.org/0009-0007-9862-0273>
 Д.А. Феклистов / D.A. Feklistov: <https://orcid.org/0000-0002-0669-431X>
 М.Д. Тысячина / M.D. Tsyachina: <https://orcid.org/0009-0003-1327-9522>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Родители ребенка не возражают против публикации данных из истории болезни ребенка.
Compliance with patient rights and principles of bioethics. The child's parents do not object to the publication of data from the child's disease history.

Статья поступила: 15.01.2024. **Принята к публикации:** 25.04.2024.
Article submitted: 15.01.2024. **Accepted for publication:** 25.04.2024.