

Синдром лейкоэнцефалопатии, задержки развития и эпизодического неврологического регресса (LEUDEN)

Т.С. Каминская¹, А.И. Крапивкин¹, Г.С. Васильев², А.А. Докшукина², Н.П. Прокопьева¹,
А.А. Пашков³, Т.Е. Ареян⁴, Э.Б. Батомункуева⁴

¹ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» ДЗМ, 119620, Москва, Российская Федерация

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова» Минздрава России, 117997, Москва, Российская Федерация

³Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя», 143081, Московская обл., Российская Федерация

⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119048, Москва, Российская Федерация

Leukoencephalopathy, developmental delay, and episodic neurological regression syndrome (LEUDEN)

T.S. Kaminskaya¹, A.I. Krapivkin¹, G.S. Vasiliev², A.A. Dokshukina², N.P. Prokopyeva¹,
A.A. Pashkov³, T.E. Areyan⁴, E.B. Batomunkueva⁴

¹Voino-Yasenetsky Scientific Center for Specialized Medical Care for Children, 119620, Moscow, Russian Federation

²Kulakov Sientific Centre for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, 117997, Moscow, Russian Federation

³Lapino Clinical Hospital, "Mother and Child" Group of Companies, 143081, Moscow Region, Russian Federation

⁴Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119048, Moscow, Russian Federation

Описывается клинический случай синдрома лейкоэнцефалопатии, задержки развития и эпизодического неврологического регресса (LEUDEN, OMIM 618877), ассоциированного с вариантами гена *EIF2AK2*, с акцентом на клинико-патогенетические связи и потенциальные терапевтические мишени. Мальчик 2 лет демонстрировал задержку психомоторного развития, спастический тетрапарез и лихорадочно-индуцируемые эпизоды регресса; по данным магнитно-резонансной томографии отмечены гипомиелинизация и атрофия белого вещества. Полногеномное секвенирование выявило патогенный вариант *EIF2AK2* c.325G>T (p.Ala109Ser, NM_001135651.3) *de novo*. Совокупность клинических, нейровизуализационных и генетических данных согласуется с концепцией хронической гиперактивации интегрированной реакции на стресс (ISR) через путь PKR-eIF2α, приводящий к устойчивому фосфорилированию eIF2α, нарушению синтеза миелиновых белков, активации апоптоза и дисфункции синаптической передачи. Внешние стрессоры (инфекции) выступают триггерами транзиторного ухудшения, проявляющегося регрессом навыков. Фенотип может имитировать детский церебральный паралич с эпизодами регресса, что обосновывает необходимость ранней молекулярно-генетической верификации при детской гипомиелинизации. Патогенетическое участие ISR определяет перспективность таргетной модуляции этого пути (например, ингибиторами ISR), однако клиническая эффективность подобных стратегий при LEUDEN требует дальнейшей проверки в контролируемых исследованиях; ранняя диагностика и стратификация пациентов являются ключевыми для разработки персонализированных подходов к лечению.

Ключевые слова: LEUDEN синдром, *EIF2AK2*, интегрированная реакция на стресс, неврологический регресс, лейкоэнцефалопатия.

Для цитирования: Каминская Т.С., Крапивкин А.И., Васильев Г.С., Докшукина А.А., Прокопьева Н.П., Пашков А.А., Ареян Т.Е., Батомункуева Э.Б. Синдром лейкоэнцефалопатии, задержки развития и эпизодического неврологического регресса (LEUDEN). Рос вестн перинатол и педиатр 2025; 70:(6): 68–76. DOI: 10.21508/1027-4065-2025-70-6-68-76

We describe a clinical case of leukoencephalopathy, developmental delay, and episodic neurologic regression (LEUDEN, OMIM 618877) associated with variants in the *EIF2AK2* gene, with an emphasis on clinico-pathogenetic links and potential therapeutic targets. A 2-year-old boy presented with psychomotor delay, spastic tetraparesis, and fever-induced episodes of regression; brain MRI showed hypomyelination and white-matter atrophy. Whole-exome sequencing identified a *de novo* pathogenic *EIF2AK2* variant, c.325G>T (p.Ala109Ser, NM_001135651.3). The synthesis of clinical, neuroimaging, and genetic data is consistent with chronic hyperactivation of the integrated stress response (ISR) via the PKR-eIF2α pathway, leading to sustained eIF2α phosphorylation, impaired synthesis of myelin proteins, activation of apoptosis, and synaptic dysfunction; external stressors (infections) act as triggers of transient deterioration manifesting as regression of skills. The phenotype may mimic cerebral palsy with episodes of regression, underscoring the need for early molecular genetic confirmation in pediatric hypomyelination. The pathogenetic involvement of the ISR highlights the promise of targeted modulation of this pathway (e.g., ISR inhibitors), although the clinical efficacy of such strategies in LEUDEN requires further evaluation in controlled studies; early diagnosis and patient stratification are key to developing personalized treatment approaches.

Key words: LEUDEN syndrome, *EIF2AK2*, integrated stress response, neurological regression, leukoencephalopathy.

For citation: Kaminskaya T.S., Krapivkin A.I., Vasiliev G.S., Dokshukina A.A., Prokopyeva N.P., Pashkov A.A., Areyan T.E., Batomunkueva E.B. Leukoencephalopathy, Developmental Delay, and Episodic Neurological Regression Syndrome (LEUDEN). Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2025; 70:(6): 68–76 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2025-70-6-68-76

Синдром лейкодистрофии, задержки развития и эпизодического неврологического регресса (OMIM: 618877) — редкое генетическое заболевание, обусловленное вариантами нуклеотидной последо-

вательности в гене *EIF2AK2* (Eukaryotic Translation Initiation Factor 2 Alpha Kinase 2), расположенному на хромосоме 2, кодирующем РНК-активируемую протеинкиназу R (PKR). PKR регулирует интегриро-

ванную реакцию на стресс (ISR) через фосфорилирование α -субъединицы фактора инициации трансляции eIF2 α , что подавляет общий синтез белков и активирует специфические транскрипционные факторы (например, ATF4 и CHOP), регулирующие клеточный стресс-ответ [1]. Нарушение этой регуляции приводит к блокаде синтеза белков, апоптозу и демиелинизации. Заболевание проявляется задержкой развития и эпизодами регресса, как правило, при стрессовых воздействиях (например, лихорадке) [2].

Синдром LEUDEN часто ошибочно диагностируется как детский церебральный паралич или метаболическое заболевание, что приводит к неадекватной терапии. Отсутствие патогенетического лечения подчеркивает необходимость изучения молекулярных механизмов и разработки таргетных подходов к терапии [3].

Интегрированная реакция на стресс в норме и при синдроме LEUDEN

Генетические варианты типа миссенс и нонсенс влияют на изменение экспрессии РНК-активируемой протеинкиназы (синонимы: Protein Kinase R, PKR, индуцируемая интерфероном двухцепочечная РНК-активируемая протеинкиназа, киназа 2-альфа фактора инициации трансляции эукариот) [4]. Фермент представляет собой белок, состоящий из 551 аминокислоты (рис. 1).

© Коллектив авторов, 2025

Адрес для корреспонденции: Каминская Татьяна Святославовна к.м.н., врач-невролог, научный сотрудник Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ORCID: 0000-0002-2766-1103

E-mail: kaminskayats@bk.ru,

Крапивкин Алексей Игоревич — д.м.н., директор Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ORCID: 0000-0002-4653-9867

Прокопьева Наталья Павловна — зав. отделением Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ORCID: 0000-0003-4929-7936

119620, г. Москва, ул. Авиаторов, д. 38;

Васильев Григорий Сергеевич — врач-генетик Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова, ORCID: 0000-0002-1364-8418

Докшукина Алина Алексеевна — врач-генетик Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова, ORCID: 0000-0002-4424-0271

117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Пашков Александр Александрович — медицинский психолог Клинического госпиталя «Лапино», ORCID: 0009-0003-2958-8266

143081, Московская область, Одинцовский городской округ, д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111.

Ареян Тигран Егишевич — студент 3 курса Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, ORCID: 0009-0001-1928-9591

Батомункуева Эржена Баировна — студент 6 курса Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, ORCID: 0009-0009-6221-2539

119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

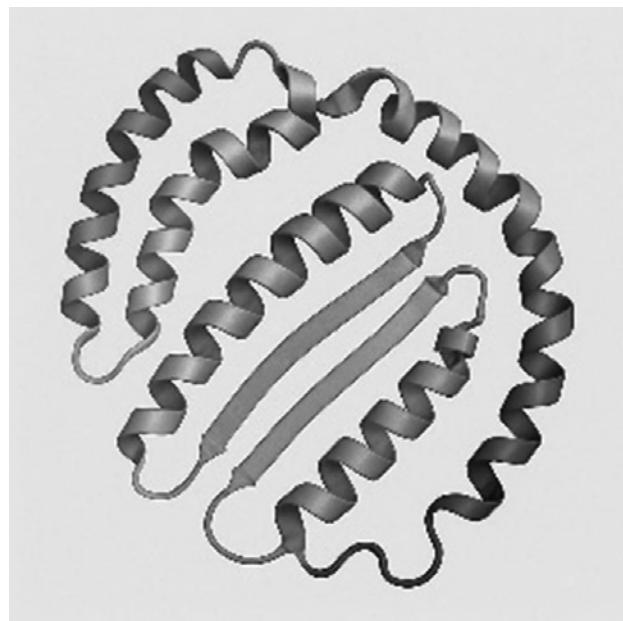


Рис. 1. Протеинкиназа R

Fig. 1. Protein Kinase R

Основная роль протеинкиназы-R заключена в регуляции клеточной реакции на стресс (интегрированный ответ на стресс, ISR) — механизма выживания организмов, позволяющего клеткам быстро и обратимо адаптироваться к внутренним и внешним изменениям. Интегрированный ответ на стресс запускает фосфорилирование субъединицы α -фактора инициации трансляции 2 (eIF2 α). Фосфорилирование eIF2 α происходит с участием четырех ферментов группы киназ: PERK, GCN2, HRI и PKR, каждая из которых активируется различными стрессовыми условиями. Так GCN2 (General Control Nonderepressible 2) активируется при дефиците аминокислот; PKR (Protein Kinase R) реагирует на вирусные инфекции и двухцепочечную РНК; PERK (PKR-like ER Kinase) активируется при накоплении неправильно свернутых белков в эндоплазматическом ретикулуме (ER stress); HRI (Heme-Regulated Inhibitor) реагирует на дефицит гема и окислительный стресс.

Таким образом, при стрессе (например, вирусная инфекция, дефицит аминокислот и др.) активируются киназы (PKR, GCN2, PERK, HRI), которые фосфорилируют eIF2 α . Это приводит к подавлению общей трансляции белков, при этом избирательно активизируя ATF4 (рис. 2) [5]. Если стресс не разрешается, активируется путь с участием белка CHOP, ведущий к апоптозу.

Выборочная трансляция ATF4 подавляет общий синтез белка и стимулирует трансляцию определенных мРНК, участвующих в антиоксидантной защите, аутофагии, апоптозе и метаболизме аминокислот, например, активатора генов, связанных с восстановлением клетки (ATF4, Activating Transcription Factor 4). Это позволяет клетке уменьшить нагрузку

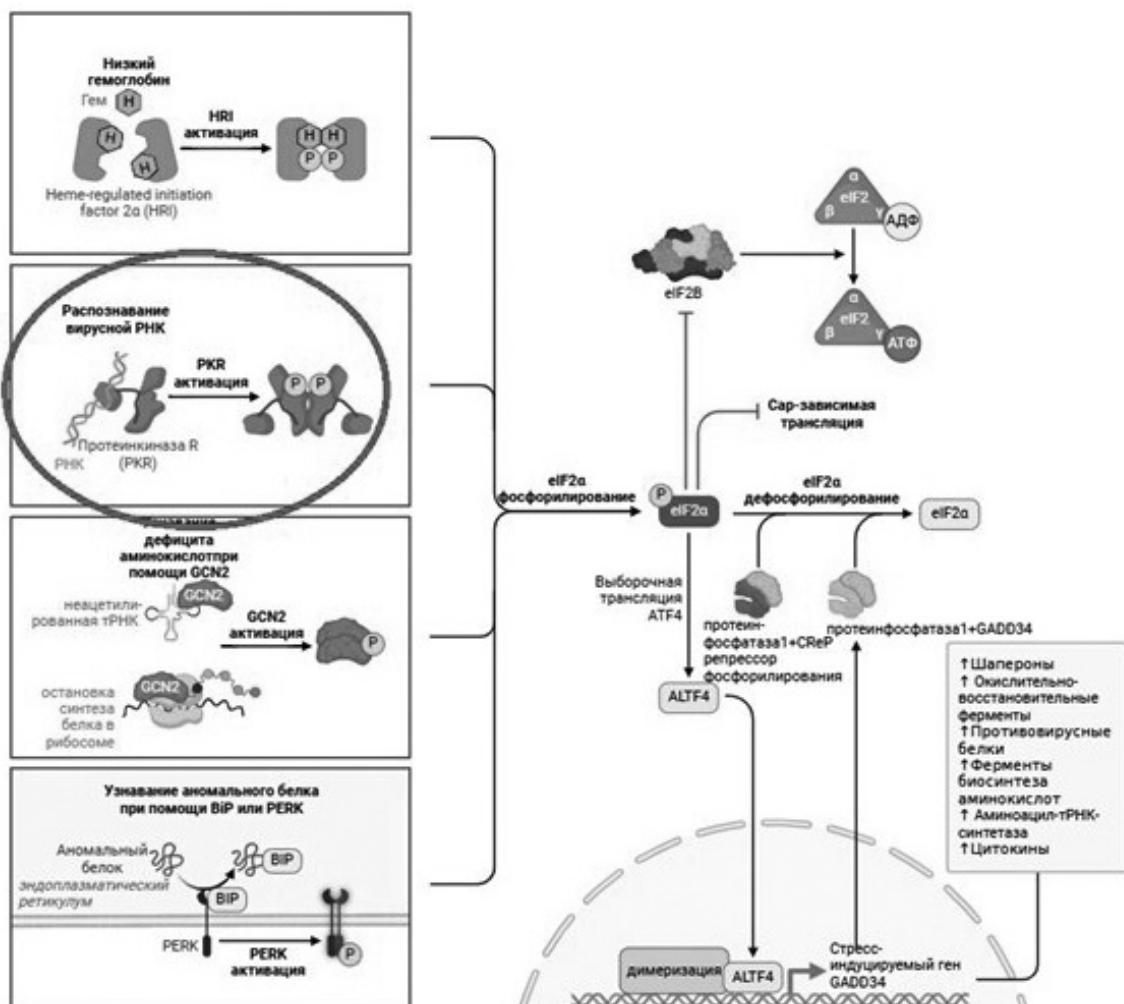


Рис. 2. Схема интегрированной реакции на стресс (ISR)

Figure 2. Integrated Stress Response (ISR) pathway diagram

на синтетические процессы, концентрируя процессы на поддержании гомеостаза [4].

Хроническая гиперактивация киназы PKR вследствие мутаций в гене *EIF2AK2* приводит к устойчивому фосфорилированию эукариотического фактора инициации трансляции eIF2 α (рис. 3). Это приводит к дефициту структурных и сигнальных белков, необходимых для миелинизации и синаптогенеза. Во-первых, подавление общей трансляции негативно влияет на миелинизацию, поскольку олигодендроциты теряют способность продуцировать структурные белки миелина, такие как протеолипидный белок (PLP) и миелин-ассоциированный гликопротеин (MAG). Нарушается способность к ремиелинизации из-за нарушения экспрессии транскрипционных факторов (*Olig1*, *Olig2*) и факторов роста (*IGF-1*). Во-вторых, активация транскрипционного фактора ATF4 и его мишени — проапоптотического белка CHOP — запускает каскад окислительного стресса, сопровождающийся накоплением реактивных форм кислорода, подавляет активность антиоксидантных систем (глутатионпероксидаза, супероксиддисмутаза), что приводит к повреждению липидов, ДНК

и белков. В-третьих, дисфункция eIF2 α -P-зависимых сигнальных путей подавляет сохранение синаптической передачи между нейронами (долговременную потенциацию), что нарушает формирование синаптических связей в коннектоме.

Данные процессы напрямую связаны с апоптозом нейронов и глиальных клеток, что усугубляет неврологический дефицит. Эпизоды регресса, типичные для синдрома LEUDEN, возникают на фоне вирусных инфекций и дополнительных стрессоров (метаболические нарушения), которые усиливают фосфорилирование eIF2 α , приводя к резкому снижению синтеза нейротрофинов и дисфункции синаптической передачи.

Клинические проявления синдрома и их связь с интегрированной реакцией на стресс

Вышеописанный патогенез синдрома LEUDEN отражает многоуровневое воздействие на нервную систему дисрегуляции интегрированного ответа на стресс. Лейкоэнцефалопатия, выявляемая при нейрорентгенологической, является следствием комбинации демиелинизации и апоптоза олигодендроцитов.

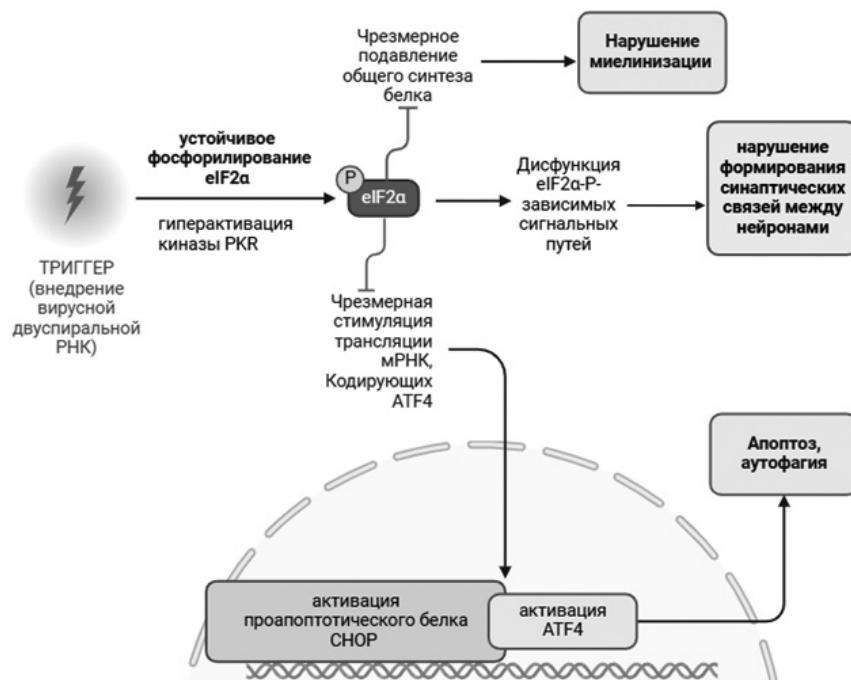


Рис. 3. Схема патогенеза синдрома LEUDEN
Figure 3. Pathogenesis Diagram of LEUDEN Syndrome

Задержка психомоторного развития связана с дефицитом синаптических белков и нейротрофинов, необходимых для формирования нейронных сетей. Эпизоды неврологического регресса, такие как потеря моторных навыков или судороги, возникают при дополнительной активации интегрированного ответа на стресс, которая приводит к программируемой гибели клеток. Тяжесть симптомов при этом коррелирует со степенью фосфорилирования eIF2 α , что подтверждается исследованиями на моделях животных с мутацией гена EIF2AK2 [5–7].

Диагностика синдрома LEUDEN основана на клинических характеристиках, выявляемых до собственно дебюта заболевания, и данных обследования. К первым относятся: задержка моторного и психоречевого развития, наблюдалась с раннего возраста; эпизоды неврологического регресса на фоне внешних факторов (например, респираторные вирусные инфекции), «откаты» на фоне лихорадки; очаговая симптоматика, например, изменения мышечного тонуса (повышение или понижение, гиперкинезы), снижение мышечной силы, атаксия, эпилептические приступы. При обследовании обращают внимание на изменения по данным нейровизуализации в виде лейкоэнцефалопатии (диффузные или очаговые изменения белого вещества головного мозга — гиперинтенсивность в T2/FLAIR-режимах). Ухудшение нейровизуализационной картины в белом веществе головного мозга с течением времени возможно с формированием кист или атрофии. Генетическое подтверждение заключается в выявлении мутаций в гене EIF2AK2. В таблице 1 приведен сравнительный анализ ключевых характеристик, дифференциальной диагностики состояния

с другими диагнозами, такими как последствия перинатального поражения ЦНС и митохондриальные заболевания. Особое внимание уделено эпизодичности регресса, ассоциированной с лихорадкой, и характерным нейровизуализационным данным при синдроме LEUDEN [8, 9]. Представленное сравнение

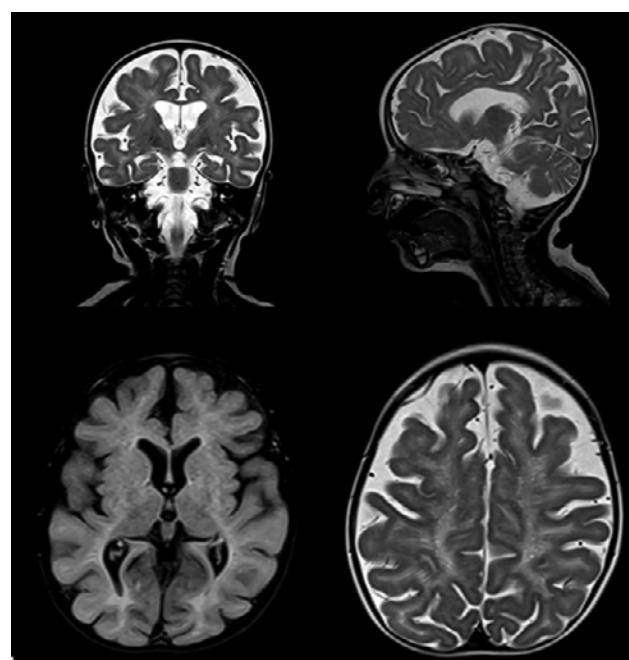


Рис. 4. Магнитно-резонансная томография головного мозга пациента с синдромом LEUDEN — редукция объема мозгового вещества с диффузной лейкотипией. Данные авторов
Fig. 4. Brain magnetic resonance imaging of a patient with LEUDEN syndrome — volume reduction of brain tissue with diffuse leukoencephalopathy. Author's Data

Таблица 1. Дифференциальная диагностика синдрома LEUDEN и сходных состояний
Table 1. Differential diagnosis of LEUDEN syndrome and related conditions

Признак	Синдром LEUDEN	Перинатальное поражение ЦНС	Митохондриальные заболевания
Этиология	Патогенный вариант в гене EIF2AK2 (<i>de novo</i>)	Гипоксическое, ишемическое и/или геморрагическое поражение ЦНС в перинатальном периоде	Варианты в ядерной и/или митохондриальной ДНК
Тип наследования	Аутосомно-доминантный	Не наследуется	Аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, по материнской линии
Начало заболевания	6 месяцев — 2 года	С рождения / ранний постнатальный период	В любой момент, часто в младенчестве
Характер регресса	Эпизодический, ассоциирован с лихорадкой	Отсутствует	Регресс при стрессах, инфекциях
Магнитно-резонансная томография	Гипомиелинизация, атрофия белого вещества	Перивентрикулярная лейкомалия	Лейкопатия, поражение базальных ядер и др.
Электроэнцефалография	Может диагностироваться эпилептиформная активность	Может диагностироваться эпилептиформная активность	Может диагностироваться эпилептиформная активность
Биохимия	Без метаболических изменений	Без изменений	Лактат ↑ в крови/ливоре
Молекулярно-генетическое обследование	Секвенирование экзона/генома	По показаниям при «синдроме детского церебрального паралича»	mtDNA / nDNA секвенирование
Терапия	Нет специфической	Улучшение при реабилитации	Симптоматическая, коферменты
Прогноз	Умеренно неблагоприятный, прогрессирующий при отсутствии таргетной терапии	Зависит от типа нарушений и их тяжести	Нередко прогрессирующий характер

позволяет обосновать необходимость молекулярно-генетического тестирования для верификации диагноза и избежать гиподиагностики редких генетических энцефалопатий [10–14].

С целью демонстрации клинических особенностей заболевания представляем клиническое наблюдение мальчика 2 лет с задержкой психомоторного развития, спастическим тетрапарезом и эпизодами регресса на фоне лихорадки

Клиническое наблюдение

Ребенок 2-х лет поступил в отделение психоневрологии № 2 Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям ДЗМ с целью уточнения диагноза и лечения с жалобами на лихорадку до фебрильных цифр, купирующейся приемом жаропонижающих (потребность в сутки 3–4 приема), сопровождающуюся капризностью ребенка, ухудшением самочувствия, откат в развитии, нарушение двигательных и психоречевых функций (не сидит, не ползает, не ходит, перестал переворачиваться и удерживать голову, не говорит), повышение мышечного тонуса в течение двух последних месяцев, выгибания рук, на сонливость, слабость, вялость (спит практически все время).

Из анамнеза заболевания известно, что в возрасте 1-го года 11-ти месяцев отмечено повышение температуры до субфебрильных цифр. Обращались к педиатру, по результатам осмотра и клинических анализов мочи и крови убедительных данных за течением инфекционного процесса не выявлено. В дальнейшем лихорадка сохранялась постоянно. Использовали жаропонижающие с кратковременным эффектом (ибупрофен, парацетамол), интерфероны ректально.

Через 1 месяц лихорадка наросла до 38,5°C, присоединился сухой кашель, затрудненное дыхание, насморк, слабость, снижение аппетита. Педиатром назначен азитромицин в дозе 100 мг в сутки на 5 дней, будесонид. В связи с сохраняющейся лихорадкой, присоединением выраженной сонливости (спит практически все время), снижения реакции на окружающее, утратой двигательных навыков (перестал держать голову и переворачиваться), усиливением спастичности вызвана бригада скорой медицинской помощи.

Ребенок доставлен в инфекционное отделение стационара. По данным рентгенографии органов грудной клетки — без очаговых изменений, обогащение легочного рисунка. По данным лабораторных

показателей — лактат от 03.01.2025 — 2,8 мМоль/л, от 09.01.2025 — 5 мМоль/л (норма от 0,5 до 2,2 мМоль/л). Воспалительных изменений (лейкоцитоза, нейтрофилеза) в анализах крови нет. ПЦР-тесты на панель респираторных вирусов и анализ крови на антитела к респираторным инфекциям без патологии. На фоне симптоматической терапии сохранилась лихорадка до фебрильных цифр и общемозговая симптоматика, в связи с чем 10.01.2025 проведена магнитно-резонансная томография головного мозга с внутривенным контрастированием, по результатам которого выявлена выраженная задержка миелинизации вещества головного мозга, редукция объема белого вещества, расширение периваскулярных пространств, преимущественно субкортикально и перигригонально с наличием гипointенсивных зон, уменьшение объема правой ножки мозга, кистозные изменения в области колена внутренней капсулы справа размером до 5,5x2,5 мм, расширение боковых желудочков, арахноидальных пространств (преимущественно в лобно-теменных областях), истончение мозолистого тела.

С целью дальнейшего диагностического обследования и определения тактики лечения переведен во второе психоневрологическое отделение ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ».

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от третьей беременности (1-я — девочка с синдромом Гольденхара, 2-я — замершая на сроке 4–5 недель), наступившей естественным путем после двух попыток экстракорпорального оплодотворения. Беременность протекала на фоне угрозы прерывания в первом и втором триместрах, ретрохориальная гематомы (проводилось стационарное лечение, антибактериальная терапия в связи с высыпом *E. Coli* во влагалищном мазке), на фоне гестационного сахарного диабета, отеков в третьем триместре. Роды на сроке 40 недель методом кесарева сечения в связи с тазовым предлежанием плода. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Масса при рождении 3390 г, длина — 52 см. Выписаны домой на пятые сутки жизни. В течение месяца отмечалась желтушность кожных покровов. Фототерапию не проводили, уровень билирубина не изменяли. С рождения и до 3-х месяцев находился на грудном вскармливании. С трудом набирал массу тела.

Раннее моторное развитие: голову начал держать с 3-х месяцев (неуверенно), с 1,5 лет — уверенно, переворачиваться на бок стал с 4-х месяцев. В возрасте 4-х месяцев отметили появление сходящегося косоглазия, обратились к неврологу, проведена нейросонография (возраст 6 месяцев): пограничные размеры правого бокового желудочка, неоднородное повышение эхогенности перивентрикулярных зон больше справа. На момент консультации неврологом (возраст 6 месяцев) в осмотре моторные навыки: голову держит, при тракции группиру-

ется, гулит, улыбается, смеется, фиксирует взгляд, захватывает игрушки. Диагностирована темповая задержка моторного развития, сходящееся альтернирующееся косоглазие с двух сторон. В возрасте 8-ми месяцев отмечались эпизоды мышечного напряжения, выгибания с предшествующим замиранием в течение нескольких секунд, до пяти эпизодов в сутки, купирующиеся самостоятельно, которые исчезли без использования лекарственных средств через 4 месяца. По данным проведенного видео-ЭЭГ-мониторинга зарегистрирована эпилептиформная активность во сне с низким индексом (около 10%, на отдельных эпохах до 20–30%). Зафиксированные пароксизмы, являющиеся предметом жалоб, не носят эпилептический характер.

При поступлении в отделение в неврологическом статусе отмечалось снижение уровня сознания — 14 баллов (по модифицированной шкале ком Глазго). Лежит с закрытыми глазами; периодически “приоткрывает”, при этом взгляд не фиксирует, не прослеживает, отмечается сходящееся косоглазие. Во время осмотра (тактильные раздражители) плачет, отмечаются аффективно-респираторные пароксизмы с задержкой дыхания до 10 секунд. При отсутствии тактильной стимуляции засыпает. Череп микроцефальной формы. Общемозговые симптомы в виде сонливости, гиперстезии. Менингеальных симптомов нет. Небные и глоточные рефлексы снижены. Диффузная мышечная атрофия. Мышечный тонус повышен по спастическому типу, D=S, больше в ногах. Разгибательные установки обоих коленных суставов. Аддукторный спазм. Эквинусные установки обеих стоп. Сгибательно-пронаторные установки обеих верхних конечностей. Сухожильные рефлексы оживлены в верхних и нижних конечностях, зоны с выраженным расширением, D=S. Положительный симптом Бабинского с двух сторон. Кожные рефлексы снижены с двух сторон. За игрушкой не тянется. На тактильные раздражители реагирует плачем (гиперстезия?). Кожный покров бледный, акрогипотермия. Двигательные навыки: голову не удерживает, не переворачивается, не садится самостоятельно, не сидит посаженный, не встает, не ходит. Опора на эквинусные стопы при вертикализации.

По данным анализа кислотно-щелочного баланса крови (до еды) от 14.01.2025 без значимых отклонений. Уровень глюкозы и лактата в норме. Данные лабораторных показателей представлены в таблице 2. При ультразвуковом исследовании щитовидной, парашитовидных желез, эхокардиографии патологии не выявлено. При фиброларингоскопии выявлен парез надгортанника. Осмотрен офтальмологом: глазное дно OU — фон розовый, диск зрительного нерва светло-розовый, границы четкие, округлой формы; экскавация физиологическая; рефлексы макулярной зоны четкие, периферия без особенностей.

Таблица 2. Данные лабораторного обследования пациента с синдромом LEUDEN

Table 2. Laboratory Findings in a Patient with LEUDEN Syndrome

Показатель	Значение	Референсные значения	Отклонение
АСТ (14.01.25)	53,4 ЕД/л	≤ 40 ЕД/л	Повышен
АСТ (20.01.25)	60,8 ЕД/л	≤ 40 ЕД/л	Повышен
Коэффициент де Ритиса	>1	<1 при печеночной, >1 при мышечной	Повышен
КФК-МВ	41,6 ЕД/л	0–24 ЕД/л	Повышен
КФК общая	540 ЕД/л	<195–200 ЕД/л	Повышен
ЛДГ	627 ЕД/л	до 480 ЕД/л	Повышен
Щелочная фосфатаза	87,9–90,3 ЕД/л	108–317 ЕД/л	Снижена
Триглицериды общие	1,40 мМоль/л	0,34–1,13 мМоль/л	Повышены
Витамин D (25(OH)D)	28,3 нг/мл	30–100 нг/мл	Снижен
Фолиевая кислота	4,17 нг/мл	5,21–22,68 нг/мл	Снижена
Сывороточное железо	4,8–5,7 мкмоль/л	9–21 мкмоль/л	Снижено
Магний	1,07 мМоль/л	0,6–0,95 мМоль/л	Повышен
Прокальцитонин	В норме	< 0,5 нг/мл	Без отклонений
С-реактивный белок	В норме	< 5 мг/л	Без отклонений
Клинический анализ ликвора	Без значимых отклонений	-	Без отклонений
Олигоклональные антитела 2,3,4,5 типа	Отрицательно	Отрицательно	Без отклонений
Олигоклональные антитела 1 типа	Повыщено	Отрицательно	Неспецифический показатель
Антитела в цереброспинальной жидкости и крови к рецепторам NMDA, AMPA 1/2, CASPR2, DPPX, LGI1, GABAR β 1/B2	Отрицательно	Отрицательно	Без отклонений

Ребенку было проведено секвенирование полного экзона на базе института репродуктивной генетики ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ. Выявлен вариант нуклеотидной последовательности, ранее описанный как патогенный, в гене *EIF2AK2* (chr2:g.37141617C>A; NM_001135651.3:c.325G>T (p.Ala109Ser) в гетерозиготном состоянии. Вариант описан у пациентов с лейкоэнцефалопатией с синдромом эпизодического неврологического регресса (OMIM 618877). По данным сегрегационного анализа — вариант в состоянии *de novo*.

С целью снижения спастичности в лечение добавлен клоназепам в дозе 0,5 мг в сутки. На фоне проводимых мероприятий максимальная температура за сутки не превышала 37,5 С без применения жаропонижающих. Сохранялась сонливость, дистонические пароксизмы. Проведена контрольная магнитно-резонансная томография головного мозга с внутривенным контрастированием с седацией, при сравнении с предыдущим исследованием отрицательной динамики не отмечено (рис. 4). Пациент выпущен под наблюдение педиатра по месту жительства.

После выписки ребенок госпитализирован в другое учреждение, где проведен курс иммунотерапии, массивной антибактериальной, противогрибковой,

противовирусной терапии (цефоперазон + сульбактам, амикацин, амоксициллина клавулонат, азитромицин, ванкомицин, микафунгин, ацикловир, иммуноглобулин человеческий). Через две недели от начала терапии развились брадипноэ и брадикардия. После проведения сердечно-легочной реанимации находился в течение 4-х месяцев в отделении реанимации и интенсивной терапии с исходом в хроническое нарушение сознания, выписан под наблюдение паллиативной службы.

Обсуждение

Данное клиническое наблюдение демонстрирует, насколько критически важна своевременная дифференциальная диагностика генетических патологий, таких как лейкоэнцефалопатия с задержкой развития и эпизодическим неврологическим регрессом (LEUDEN), для верной интерпретации симптомов и снижения полипрагмазии. Клиническая картина синдрома LEUDEN включает умеренную умственную отсталость, эпизоды неврологического регресса, спастичность, атаксию, дизартрию, лейкоэнцефалопатию и гипомиелинизацию при магнитно-резонансной томографии. Заболевание может ошибочно диагностироваться как детский церебральный паралич, особенно в отсутствие

судорог. Феномен регресса, провоцируемого лихорадкой, позволяет отнести заболевание к группе стресс-индуцированных энцефалопатий. При отсутствии инфекционных маркеров у детей с лейкоэнцефалопатией осмотр пациента врачом генетиком должен проходить на этапе первичного обследования [15]. Раннее включение генетического тестирования в алгоритм обследования детей с лейкоэнцефалопатией и регрессом позволит подтвердить диагноз и спланировать терапию с учетом патогенетических механизмов заболевания без необоснованных назначений [16–18]. Например, экспериментальные препараты, модулирующие интегрированный ответ на стресс, теоретически способны нивелировать последствия мутации, но их применение невозможно без точного диагноза [19].

Варианты в гене *EIF2AK2* нарушают регуляцию интегрированной стресс-реакции, приводя к гиперактивации киназы PKR. Это, в свою очередь, вызывает хроническую фосфорилиацию фактора инициации трансляции eIF2 α , что блокирует синтез белков, снижает экспрессию миелиновых компонентов (PLP, MAG), усиливает экспрессию ATF4 и CHOP и инициирует апоптоз в уязвимых популяциях нейронов и олигодендроцитов [20]. В контексте развития головного мозга это приводит к нарушению миелинизации, задержке развития и нейродегенерации [21, 22]. Изучение патогенеза заболевания – важный этап в разработке патогенетически обоснованных подходов к терапии, позволяет искать новые направления в лечении, которые могли бы тормозить прогрессирование этого тяжелого состояния. Внимание стоит уделить потенциальным терапевтическим стратегиям, направленным на коррекцию метаболических нарушений, связанных с изменениями в гене *EIF2AK2*, в частности, влияние на интегрированный

ответ на стресс. Разработка таргетной терапии, стимулирующей активность протеинкиназы, может значительно повлиять на клинические исходы.

В литературе описан экспериментальный препарат ISRIB (integrated stress response inhibitor), который действует как мощный и селективный блокатор инициируемого фосфорилированием eIF2 α (α -субъединицы фактора инициации трансляции) ответа на стресс, что предотвращает вызываемое стрессом подавление синтеза белка [23–25]. Молекула может ингибировать PERK, таким образом отменяя эффекты фосфорилирования EIF2 α . Препарат пока проходит испытания на мышах, показывая результаты в виде улучшения когнитивных процессов, и оказывает терапевтическое воздействие на мышей с повреждениями головного мозга, не вызывая явных побочных эффектов. Также исследования с данным препаратом проводились на дрозофилах. Было показано, что изменения в eIF2 α вызывают дистонияподобные движения. Как повышение, так и снижение уровня eIF2 α приводят к аномальным позам и дискинезиям у мух, что напоминает симптомы дистонии у людей. Лечение препаратом ISRIB частично восстановило двигательные функции и увеличило продолжительность жизни мух [26].

Выводы

При обследовании пациентов с лейкоэнцефалопатиями лечащему врачу следует быть настороженным в отношении синдромальных форм патологии с генетической этиологией, в частности с синдромом LEUDEN. Целесообразно направлять эту группу пациентов на консультацию генетика. Продолжение изучения заболевания может быть ключевым механизмом, открывающим новые возможности для разработки терапевтических возможностей.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Pakos-Zebrucka K., Koryga I., Mnich K., Ljubic M., Samali A., Gorman A.M. The integrated stress response. *EMBO Rep.* 2016; 17(10): 1374–1395. DOI: 10.15252/embr.201642195
2. Todd D.J., Lee A.H., Glimcher L.H. The endoplasmic reticulum stress response in immunity and autoimmunity. *Nat Rev Immunol.* 2008; 8(9): 663–674. DOI: 10.1038/nri2359
3. Rabouw H.H., Langereis M.A., Anand A.A., Visser L.J., de Groot R.J., Walter P., et al. Small molecule ISRIB suppresses the integrated stress response within a defined window. *Mol Cell.* 2020; 78(2): 350–361.e6. DOI: 10.1017/pnas.1815767116
4. Costa-Mattioli M., Walter P. The integrated stress response: from mechanism to disease. *Science.* 2020; 368(6489): eaat5314. DOI: 10.1126/science.aat5314
5. Tovi M., Gershoni-Emek N., Avraham Y., Shohami E., Gozes I. PKR: a possible target in neurodegeneration. *Brain Res.* 2021; 1750: 147170. DOI: 10.1016/j.brainres.2020.147170
6. Tsai J.C., Miller-Vedam L.E., Anand A.A., Jaishankar P., Nguyen H.C., Renslo A.R., et al. Structure of the nucleotide exchange factor eIF2B reveals mechanism of memory--enhancing molecule ISRIB. *Science.* 2018; 359(6383): eaq0939. DOI: 10.1126/science.aaq0939
7. Richards S., Aziz N., Bale S., Bick D., Das S., Gastier-Foster J., et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants. *Genet Med.* 2015; 17(5): 405–424. DOI: 10.1038/gim.2015.30
8. Потрохова Е.А., Бабаян М.Л., Балева Л.С., Сафонова М.П., Сипягина А.Е. Синдром Барде–Бидля. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020; 65(6): 76–83. [Potrokhova E.A., Babayan M.L., Baleva L.S., Safonova M.P., Sipyagina A.E. Bardet–Biedl Syndrome. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii 2020; 65(6): 76–83. (in Russ.) DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-76-83]
9. Кузнецова Е.Б., Смирнова Л.С., Горбунова В.М. Орфанные генетические заболевания у детей: сложности диагностики. Вопросы современной педиатрии. 2019; 18(2): 108–115. [Kuznetsova E.B., Smirnova L.S., Gorbunova V.M. Orphan genetic diseases in children: diagnostic challenges. Voprosy Sovremennoi Pediatrii 2019; 18(2): 108–115. (in Russ.) DOI: 10.15690/vsp.v18i2.2105]

10. Лобзина М.Е., Пушкирев А.В. Молекулярная диагностика у детей с неврологической симптоматикой. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022; 14(1): 32–39. [Lobzina M.E., Pushkarev A.V. Molecular diagnostics in children with neurological symptoms. Nevrologiya, Neyropsikhiatriya, Psichosomatika 2022; 14(1): 32–39. (in Russ.)] DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1-32-39
11. Панова И.В., Рогозина М.А., Климова И.В. Диагностика редких заболеваний у детей: роль клинического мышления. Педиатрическая фармакология. 2019; 16(3): 242–247. [Panova I.V., Rogozina M.A., Klimova I.V. Diagnosis of rare diseases in children: role of clinical reasoning. Pediatricheskaya Farmakologiya 2019; 16(3): 242–247. (in Russ.)] DOI: 10.15690/pf.v16i3.2102
12. Соловьев А.А., Абрюсимова Е.С., Игнатова С.М. Спастические состояния у детей: диагностика и реабилитация. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021; 121(3–2): 72–77. [Sоловьев А.А., Абрюсимова Е.С., Игнатова С.М. Spastic conditions in children: diagnosis and rehabilitation. Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii imeni S.S. Kor-sakova 2021; 121(3–2): 72–77. (in Russ.)] DOI: 10.17116/jnevro202112103272
13. Буркова Т.В., Захарова Н.Е. Митохондриальные заболевания у детей: клинические проявления и подходы к терапии. Лечащий врач. 2018;(5): 16–21. [Burkova T.V., Zakharova N.E. Mitochondrial diseases in children: clinical manifestations and therapeutic approaches. Lechashchii Vrach 2018;(5): 16–21. (in Russ.)]
14. Хабриева А.Р., Яковлева С.В., Сергиенко Е.А. Диагностическая тактика при регрессе развития у детей. Российская педиатрия. 2020; 13(2): 101–106. [Khabrieva A.R., Yakovleva S.V., Sergienko E.A. Diagnostic strategy in developmental regression in children. Rossiyskaya Pediatriya (Russian Pediatrics). 2020; 13(2): 101–106. (in Russ.)]
15. Прокопенко Н.Н., Михайлова И.В. Генетические стратегии диагностики редких нейрометаболических синдромов у детей. Медицинский совет. 2022;(10): 24–30. [Prokopenko N.N., Mikhaylova I.V. Genetic strategies for identifying rare neurometabolic syndromes in children. Meditsinskiy Sovet (Medical Council). 2022;(10): 24–30. (in Russ.)] DOI: 10.21518/2079-701X-2022-10-24-30
16. Dey M., Trieselmann N., Thoreen C.C., Park E. Regulation of myelination by ISR signaling in glial cells. Nat Neurosci. 2021; 24(10): 1421–1433. DOI: 10.1038/s41593-021-00901-2
17. Yamada T., Goto T., Ishiura H. Differential diagnosis of neurodevelopmental regression: approach and pitfalls. Brain Dev. 2020; 42(6): 405–412. DOI: 10.1016/j.braindev.2020.02.004
18. Lu P.D., Harding H.P., Ron D. Translation reinitiation at alternative open reading frames regulates gene expression in an integrated stress response. J Cell Biol. 2004; 167(1): 27–33. DOI: 10.1083/jcb.200408003
19. Bertero A., Coté J. Genetic and epigenetic control of the integrated stress response. Trends Genet. 2022; 38(9): 845–858. DOI: 10.1016/j.tig.2022.03.007
20. Liu Y., Jiang L., Liu Y., Wu L., Sun Y., Xu Y., et al. EIF2AK2 variant causes episodic neurological regression via impaired ISR control: a case report. Orphanet J Rare Dis. 2023; 18(1): 45. DOI: 10.1186/s13023-023-02627-9
21. Sakurai K., Wang S., Matsumoto T., Zhao Y. eIF2 α phosphorylation and ISR modulation in neural development and disorders. Mol Neurobiol. 2022; 59(12): 7860–7874. DOI: 10.1007/s12035-022-02940-9
22. Thoreen C.C., Chantranupong L., Keys H.R., Wang T., Gray N.S., Sabatini D.M. A unifying model for mTORC1-mediated regulation of mRNA translation. Nature. 2012; 485: 109–113. DOI: 10.1038/nature11083
23. Sidrauski C., McGeachy A.M., Ingolia N.T., Walter P. The small molecule ISRIB reverses the effects of eIF2 α phosphorylation on translation and stress granule assembly. eLife. 2015; 4: e05033. DOI: 10.7554/eLife.05033
24. Takanashi J-I., Barkovich A.J. Mitochondrial disorders in children: neuroimaging findings. Neuroradiology. 2020; 62(6): 641–655. DOI: 10.1007/s00234-020-02409-w
25. Liang C., Liu M., Chen J., Zhang Y. Emerging roles of eIF2 α kinases in neurological diseases. J Transl Med. 2021; 19(1): 130. DOI: 10.1186/s12967-021-02770-3

Поступила: 08.07.25

Received on: 2025.07.08

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.