

Дифференциальная диагностика демиелинизирующих заболеваний нервной системы у детей: клинический случай X-сцепленной аденолейкодистрофии

Е.Ю. Скрипченко^{1,2,3}, Н.В. Скрипченко^{1,2}, А.И. Аксенова¹, А.В. Минин^{2,4}, Е.Н. Имянитов², Т.А. Козлова¹, Н.В. Марченко¹

¹ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург;

²ФГБУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

³Институт мозга человека РАН им. Н.П. Бехтерева, Санкт-Петербург;

⁴Детская городская клиническая больница №5 имени Н.Ф. Филатова, Санкт-Петербург, Россия

Differential diagnosis of nervous system demyelinating diseases in children: clinical case of X-associated adrenoleucodystrophy

E.Yu. Skripchenko^{1,2,3}, N.V. Skripchenko^{1,2}, A.I. Aksenova¹, A.V. Minin^{2,4}, E.N. Imyanitov², T.A. Kozlova¹, N.V. Marchenko¹

¹Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency, St. Petersburg

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg

³Institution of Human Brain named after N.P. Bekhtereva Russian Academy of Science, St. Petersburg

⁴Children Clinical Hospital №5 named after N.F. Filatov

В последние годы у детей имеет место рост заболеваний, связанных с очаговым поражением ЦНС. Трудность дифференциальной диагностики демиелинизирующего поражения ЦНС у детей подтверждает представленный случай развития прогрессирующего заболевания у больного 4 лет, у которого был подтвержден диагноз X-сцепленной аденолейкодистрофии. Авторы считают целесообразным при имеющей место прогрессирующей тенденции течения заболевания с утратой навыков и умений, прогрессированием судорожного синдрома на фоне триггерной соматической или инфекционной патологии, наличием прогрессирующей диффузной демиелинизации головного мозга и нарастанием атрофических процессов без воспалительных изменений в ликворе проведение дифференциального диагноза с генетически обусловленным наследственным нарушением обмена веществ. В статье подчеркивается, что в период диагностического поиска в рамках рабочего диагноза, которым может быть энцефалит или врожденная инфекция с поражением ЦНС, необходимо проведение терапии: этиотропной (противовирусная или антибактериальная), противовоспалительной, антиоксидантной, метаболической, респираторной поддержки, что позволяет стабилизировать состояние пациентов.

Ключевые слова: дети, демиелинизирующие заболевания нервной системы, энцефалиты, X-сцепленная аденолейкодистрофия.

Для цитирования: Скрипченко Е.Ю., Скрипченко Н.В., Аксенова А.И., Минин А.В., Имянитов Е.Н., Козлова Т.А., Марченко Н.В. Дифференциальная диагностика демиелинизирующих заболеваний нервной системы у детей: клинический случай X-сцепленной аденолейкодистрофии. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(4): 81–87. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-4-81-87

Last years in children we observe high frequency of diseases, associated with focal central nervous system damage by infectious, autoimmune and congenital process. Very often the process occurs in children of early age as a result of recurrent and congenital (chronical) infections. Differential diagnosis of demyelinating central nervous system disease can be difficult, so we report about the case of progressive X-associated adrenoleucodystrophy in 4-year-old child, case was verified genetically. We suppose differential diagnostics with genetically-associated exchange disorders (and myelinization disorders) in all cases of progressive disease with loss of skills and abilities, convulsive syndrome progression on the background trigger somatic or infectious pathology, progressive diffuse brain demyelination and increasing of atrophic processes without inflammatory signs in cerebrospinal fluid, differential diagnosis with genetically determined disorders of metabolism in children of all age groups. We also insist on a therapy while making differential diagnosis. We suggest the diagnosis for the therapy start is encephalitis or congenital central nervous system infection. In such cases we can start causal therapy (antiviral or antibacterial), antiinflammatory, antioxidant therapy, metabolic therapy, respiratory support to make the situation stable.

Key words: children, nervous system demyelinating diseases, encephalitis, X-associated adrenoleucodystrophy.

For citation: Skripchenko E.Yu., Skripchenko N.V., Aksenova A.I., Minin A.V., Imyanitov E.N., Kozlova T.A., Marchenko N.V. Differential diagnosis of nervous system demyelinating diseases in children: clinical case of X-associated adrenoleucodystrophy. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62:(4): 81–87 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-4-81-87

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Скрипченко Елена Юрьевна — к.м.н., доцент кафедры психоневрологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, заведующая детским неврологическим отделением Института мозга человека им. Н.П. Бехтерева, ст. научн. сотр. отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы Детского научно-клинического центра инфекционных болезней

Скрипченко Наталья Викторовна — д.м.н., проф., засл. деятель науки РФ, зам. директора по научной работе Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, orcid.org/0000-0001-8927-3176

Аксенова Анастасия Игоревна — лаборант-исследователь отдела функциональной и лучевой диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней

Козлова Татьяна Ариевна — врач-невролог отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы Детского научно-клинического центра инфекционных болезней

Марченко Наталья Викторовна — к.м.н., зав. отделением лучевой диагностики 197022 Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, д. 9

Минин Алексей Владимирович — к.м.н., асс. кафедры психоневрологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, врач-невролог нейрохирургического отделения №6 Детской городской клинической больницы №5 имени Н.Ф. Филатова

Имянитов Евгений Наумович — д.м.н., проф., зав. кафедрой медицинской генетики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

В последние годы у детей наблюдается рост заболеваний, связанных с очаговым поражением ЦНС как инфекционного, так и аутоиммунного генеза, а также не исключается наследственный характер поражения [1]. Причиной развития этих заболеваний нередко служат рекуррентные и врожденные инфекции; отмечается тенденция их манифестации у детей раннего возраста [2]. Общепризнано, что демиелинизирующие заболевания нервной системы целесообразно относить к аутоиммунным состояниям. Но множество фактических данных указывает на то, что в их развитии участвуют факторы окружения, в частности, разнообразные инфекционные агенты, способные проникать в ЦНС, вызывая хроническое воспаление [3]. Ряд вирусов может прямо индуцировать процесс демиелинизации, на чем основано создание вирусиндуцированных экспериментальных моделей рассеянного склероза и острого диссеминированного энцефаломиелита, в частности на мышах, инфицированных вирусом мышинного энцефаломиелита (Theiler's virus) [4].

Результаты некоторых экспериментальных и клинических исследований предполагают наличие возможной взаимосвязи между инфекцией и развитием и/или обострениями рассеянного склероза, касающейся механизмов молекулярной мимикрии, расширения эпитопов или побочной активации клеток иммунной системы мозга [5]. Среди всех герпесвирусов человека наибольшее число фактов относительно связи с рассеянным склерозом накоплено в отношении вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ) и вируса герпеса 6-го типа. Анализируя факторы риска раннего развития рассеянного склероза, E. Waubant и соавт. (2013) [5] сопоставили частоту серологического выявления ВЭБ, цитомегаловируса (ЦМВ) и вируса простого герпеса 1-го типа (ВПГ-1), а также генотипа HLA-DRB1*1501/1503 у 189 детей (до 18 лет) с установленным диагнозом рассеянного склероза по сравнению со здоровыми детьми ($n=66$). Выяснили, что наличие антител к ядерному антигену-1 ВЭБ (EBNA-1) ассоциировано с повышенным, а хроническая инфекция ЦМВ, напротив, с пониженным риском развития раннего рассеянного склероза. Хотя при анализе групп детей в целом хроническая инфекция ВПГ-1 оказалась несвязанной с развитием рассеянного склероза. В этом аспекте обнаружено четкое взаимодействие между наличием вируса и HLA-DRB1 генотипом. У детей без аллеля DRB1*15 в HLA-генотипе инфекция ВПГ-1 сочеталась с увеличенным риском рассеянного склероза, в то время как у позитивных по DRB1*15 детей эффект был обратным. Следовательно, по данным E. Waubant и соавт., инфицирование обычными, широко распространенными вирусами в раннем детстве может как повышать, так и снижать риск развития раннего рассеянного склероза, иногда в связи с определенным HLA-генотипом.

Как правило, обнаружение в крови и/или ликворе различных инфекционных возбудителей в сочетании с наличием очаговых симптомов является основанием для диагностики энцефалитов. Однако авторами ранее было установлено, что по распространенности поражения головного мозга среди энцефалитов у детей 4–6 и 13–17 лет до 95% составляют лейкоэнцефалиты, тогда как полиоэнцефалиты — $\frac{1}{2}$ случаев энцефалитов у детей до 1 года и 30% среди пациентов 7–12 лет, а панэнцефалиты в 86,4% случаев имеют место у детей моложе 3 лет. В клинической картине лейкоэнцефалитов доминируют расстройства чувствительности, пирамидная и мозжечковая симптоматика, имеющая в 87% случаев благоприятный исход в выздоровление без дефицита или с минимальными симптомами. При полиоэнцефалитах характерными являются нарушения сознания и судорожный синдром, а при панэнцефалитах — прогрессирующие двигательные и когнитивные нарушения, которые имеют тенденцию к стабилизации при адекватной этиотропной терапии, чего не наблюдается, к примеру, при наследственных нарушениях обмена, протекающих с поражением ЦНС, для которых характерна прогрессивность течения [1, 6].

Не исключается, что хроническая персистирующая инфекция может приводить к нарушению нормального обмена веществ, а также возможна длительная персистенция инфекционных агентов в клетках лимфоидного ряда, глии, эндотелии сосудов, что создает предпосылки развития хронического поражения белого вещества ЦНС и определяет необходимость этиотропной терапии вне зависимости от продолжительности заболевания [6–8]. Помимо этого, в развитии демиелинизирующих заболеваний нервной системы обсуждаются вопросы приобретенных, возможно, редких мутаций вследствие интеграции ряда возбудителей, в частности вирусов герпеса, в геном человека, это обуславливает дисфункцию миелообразования с подострым развитием демиелинизации и дегенерации, что требует дальнейшего изучения [9]. Известны редкие мутации: наследственный дефект рецептора UNC93B1, предрасполагающий к развитию энцефалита, вызванного ВПГ. При условии отсутствия контакта с ВПГ носители мутаций могут длительное время или даже всю жизнь оставаться здоровыми [10].

Именно изучение генетики демиелинизирующих и хронических инфекционных заболеваний позволит понять причины «аномального» течения болезни у некоторых пациентов, определить пути совершенствования тактики ведения «тяжелых» и «непонятных» больных, что является чрезвычайно значимым для практического здравоохранения [11].

Следует отметить, что у детей очаги демиелинизации в ЦНС могут иметь место и при наследственных заболеваниях, протекающих с поражением миелина: адренолейкодистрофия, метахроматическая лейко-

дистрофия, болезни Пелицеуса—Мерцбахера, синдроме Кокейна, болезни Сала, Александра, Краббе, Канавана—Ван-Богарта, L-2-гидроксиглутаровой ацидурии, мегалоконцефалической лейкоэнцефалопатии с субкортикальными цистами, лейкоэнцефалопатии с исчезающим белым веществом и пр. [2]. Хронические персистирующие инфекции в этих случаях могут быть как триггером появления первых признаков патологии, так и фактором, обуславливающим тяжесть и скорость патологического процесса. В подтверждение вышесказанного приводим клиническое наблюдение.

Больной Ф., 4 года. Поступил 30.05.2016 г. в отделение нейроинфекций и органической патологии нервной системы ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России с диагнозом: подострый энцефалит? Симптоматическая эпилепсия. Двусторонняя сенсоневральная тугоухость. Грубая задержка психомоторного развития. Моторная алалия.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от второй беременности (первая беременность — замершая на сроке гестации 8 нед), протекавшей на фоне ЦМВ-инфекции. На 28-й неделе внутриутробного развития по данным ультразвукового исследования (УЗИ) диагностирована гепатоспленомегалия, маловодие. Обследование на TORCH инфекции не проводилось. Роды на 38–39-й неделе гестации путем экстренного кесарева сечения. Мальчик родился в состоянии внутриутробной гипотрофии, масса при рождении 2570 г, длина тела 50 см, оценка по шкале Апгар 8 баллов. При рождении отмечалась желтушность кожных покровов, склер, повышение в крови уровня билирубина, трансаминаз.

У ребенка при рождении диагностирована генерализованная врожденная ЦМВ-инфекция (методом полимеразной цепной реакции — ПЦР — в крови обнаружена ДНК ЦМВ). Получил 5 инфузий специфического иммуноглобулина. В возрасте 1 мес развился холестатический гепатит, в связи с чем была проведена холецистэктомия и биопсия печени. Гистологически установлен хронический гепатит тяжелой степени, фиброз печени тяжелой степени. Неврологом при рождении диагностировано гипоксически-геморрагическое поражение ЦНС, а в возрасте 4 мес — двусторонняя сенсоневральная тугоухость, по поводу чего наблюдается у сурдолога и ЛОР-врача. В 8 мес жизни начал переворачиваться, в 1 год 2 мес самостоятельно сел. В возрасте 1 год 10 мес поставлен диагноз: детский церебральный паралич, атоническая форма, задержка психомоторного развития. В 2 года 2 мес начал ходить. В 2,5 года было произведено слухопротезирование справа.

В 2 года 7 мес (октябрь 2015 г.) на фоне шигеллеза, гастроэнтероколитной формы тяжелого течения с высокой гипертермией впервые отмечался приступ судорог (тонический приступ в правых конечностях с остановкой взора), который был расценен как симптоматическая эпилепсия. При обследовании

в ликворе определялся белок до 1 г/л, цитоз в норме. В ноябре 2015 г. перенес ветряную оспу, в декабре 2015 г. — рецидивирующий обструктивный бронхит. С 11 января 2016 г. отмечалась вялость, рвота, головная боль. Лечился в ДГБ г. Красноярск с диагнозом: последствия перенесенной ЦМВ-инфекции, генерализованной формы с поражением ЦНС: кистозно-глиозные изменения головного мозга, внутренняя гидроцефалия, правосторонний гемипарез. В ликворе белок до 1,5 г/л, цитоз в норме. Получил внутривенно капельно зовиракс в дозе 30 мг/кг в сутки №7. После данного эпизода отмечался выраженный регресс психомоторного развития: перестал ходить, только ползал. Амбулаторно начат курс нейромидина, мидокалма, который эффекта не дал. Через неделю от начала лечения после ванны отмечалась рвота, головная боль, удушье, цианоз, развился судорожно-коматозный статус, с чем ребенок был госпитализирован в ОРИТ ДГБ г. Красноярск с диагнозом: подострый лейкоэнцефалит; кистозно-атрофические изменения головного мозга; симптоматическая эпилепсия, статусное течение. Несколько суток находился на искусственной вентиляции легких. В ликворе вновь выявлена белково-клеточная диссоциация (белок до 1,5 г/л, цитоз 4 клетки в 1 мкл, реакция Панди +++, глюкоза 3,5 ммоль/л). В крови лейкоцитоз. С февраля 2016 г. находится на противоэpileптической терапии, получает топирамат 12 мг 2 раза в сутки.

Для уточнения диагноза поступил в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России. Состояние по основному заболеванию средней тяжести. Самочувствие относительно удовлетворительное. Мальчик активен, доброжелателен, понимает жестовую речь в узком бытовом плане. Отмечается моторная алалия. Аппетит снижен. К пище относится избирательно. Зев чистый. Периферические лимфоузлы шейной группы мелкие множественные. Тоны сердца отчетливые, ритмичные. Частота сердечных сокращений 92 в минуту. Частота дыхания 21 в минуту. Перкуторно над легкими ясный звук. Дыхание везикулярное. Живот мягкий, безболезненный. Печень пальпаторно +5 см из-под реберной дуги (по данным УЗИ не увеличена). Стул со склонностью к запорам, оформленный.

Черепно-мозговые нервы — глазные щели D=S, зрачки D=S. Фотореакции живые, нистагма нет. Язык по средней линии, глоточный рефлекс сохранен. Самостоятельно садится, перемещается по кровати. Ходит с поддержкой, походка паретичная справа. Мышечная сила снижена в правых конечностях. Мышечный тонус повышен в правых конечностях. Сухожильные рефлексы с высоким расширением рефлексогенных зон, коленные — справа выше. Симптом Бабинского с двух сторон.

Клинический анализ крови (30.05.2016): НВ. 117 г/л, эр. $4,6 \cdot 10^{12}/л$, л. $9,5 \cdot 10^9/л$, с. 47%, э. 2%, лимф. 41%, мон. 10%, СОЭ 2 мм/ч. Биохимический анализ

(31.05.16.): билирубин общий 7,7 мкмоль/л, билирубин прямой 3,1 мкмоль/л, билирубин непрямой 4,6 мкмоль/л, щелочная фосфатаза 161 ЕД/л, мочевины 3,6 ммоль/л, креатинин 45,4 мкмоль/л, глюкоза 3,78 ммоль/л, аспаратаминотрансминаза 25 ЕД/л, аланинаминотрансминаза 23 ЕД/л, лактатдегидрогеназа 243 ЕД/л, С-реактивный белок 6,1 мг/л, креатинкиназа 48 ЕД/л, креатинкиназа-МВ 24,7 ЕД/л. Копрограмма (01.06.2016) без патологии. При посеве кала на дизгруппу патогенные микроорганизмы не обнаружены. Общий анализ мочи (31.05.2016): удельная плотность 1,010, pH 7,0, эпителий плоский 1–2 в поле зрения, лейкоциты 0–1 в поле зрения. Обследован методами ПЦР и иммуноферментного анализа (ИФА) на боррелии, вирус клещевого энцефалита, энтеровирусы, парвовирус В19, ВПГ-1, вирусы герпеса 4,5,6-го типов — результаты отрицательные. Методом ИФА выявлены антитела класса IgG к вирусу Эпштейна–Барр и вирусу ветряной оспы. В ликворе (03.03.2016) цитоз $4 \cdot 10^6$ /л, белок 0,580 г/л, альбумин 46 мг/дл.

По данным электронейромиографии (01.06.2016), признаков поражения моторных и сенсорных волокон периферических нервов нижних конечностей по полиневропатическому типу не выявлено. Отмечается снижение возбудимости мотонейронов полушарий головного мозга с отсутствием регистрации достоверных вызванных моторных ответов мышц стоп (с m. abductor hallucis с двух сторон) при транскраниальной магнитной стимуляции.

ЭЭГ (03.06.2016): в фоновой записи доминирует тета-ритм. Умеренные диффузные нарушения биоэлектрической активности головного мозга. Ирритация коры головного мозга диффузного характера легкой степени. Акцент ирритации в лобных и передневисочных отделах без латерализации. Очагов, пароксизмов, типичных эпикомплексов нет.

При УЗИ органов брюшной полости (03.06.2016) выявлены диффузные изменения структуры печени. Фиброз печени.

На магнитно-резонансной томограмме (МРТ) головного мозга (29.05.2016) картина диффузных сливных зон демиелинизации в сочетании с отеком варолиева мозга, с поражением белого вещества головного мозга и базальных ядер, тройничных нервов (кортикальный слой интактен). Опухолевая инфильтрация менее вероятна. Выявлены признаки, характерные для постишемических изменений. Киста прозрачной перегородки. Внутренняя гидроцефалия. По сравнению с предыдущим МР-исследованием отрицательная динамика. По данным МРТ шейного и грудного отделов спинного мозга в боковых отделах спинного мозга выявлены симметричные участки повышенного сигнала на T2, T2-STIR и изогипоинтенсивного сигнала на T1-ВИ с явлениями умеренно выраженного перифокального отека. По данным МРТ, наиболее вероятным является воспалительный

процесс с возможным аутоиммунным компонентом с активной метаболической реакцией. По данным позитронно-эмиссионной томографии/компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) головного мозга с метионином (30.05.2016): очаги повышенного захвата радиофармпрепарата (индекс накопления 1,82) в левой лобной доле, колоне мозолистого тела, подкорковых ядрах слева, зрительном бугре, гомолатеральной ножке мозга, совпадающие с зонами патологического сигнала на МРТ; очаг повышенного захвата радиофармпрепарата в веществе варолиева моста и в коре правого полушария мозжечка без четкого совпадения с данными МРТ (см. рисунок). ПЭТ-картина в совокупности с результатами МРТ не укладывается в представление об опухолевой природе поражения суб- и супратенториальных структур головного мозга.

На основании особенностей клинических проявлений: отсутствие общеинфекционных и менингеальных симптомов, воспалительных изменений в ликворе, стойко сохраняющаяся протеинурия, отсутствие выявления этиологически значимых инфекционных агентов, отсутствие нарастания очаговых симптомов и удовлетворительное состояние, несмотря на значительные изменения на МРТ, диагноз энцефалита был исключен. Поставлен диагноз: резидуальная энцефалопатия; правосторонний гемипарез; симптоматическая фокальная эпилепсия с комплексными парциальными припадками; двусторонняя сенсоневральная тугоухость; задержка психомоторного развития; внутренняя гидроцефалия; сопутствующий: хроническая врожденная сочетанная инфекция (ЦМВ+ВЭБ) с поражением головного мозга и печени вне обострения (в анамнезе). Получал антиконвульсанты, ноотропные препараты (пантогам), элькар, семакс интраназально. Рекомендована консультация генетика для исключения наследственного нарушения обмена веществ.

С 14.06.2016 по 29.06.2016 больной Ф. находился на лечении в РНХИ имени А.Л. Поленова, где 21.06.2016 была выполнена операция — эндоскопическое рассечение кисты прозрачной перегородки, кистовентрикулостомия. Через 3 дня после выписки появилась субфебрильная лихорадка, сохранявшаяся несколько дней. Поступил в ДГКБ № 5 г. Санкт-Петербурга 09.07.2016 с жалобами на вялость, рвоту, генерализованный тонический судорожный приступ (начало с тонических судорог в ногах, затем вскрикнул, замер, имело место отклонение глаз вправо, генерализация тонических судорог с нарушением дыхания, цианозом). Приступ длился около 5 мин, самостоятельно купировался, после него ребенок заснул. Состояние расценено как приступ симптоматической эпилепсии у ребенка с органическим поражением ЦНС. Проведено симптоматическое лечение и коррекция антиконвульсантов. При выписке рекомендована консультация генетика.

05.09.2016 г. ребенок и мать были обследованы

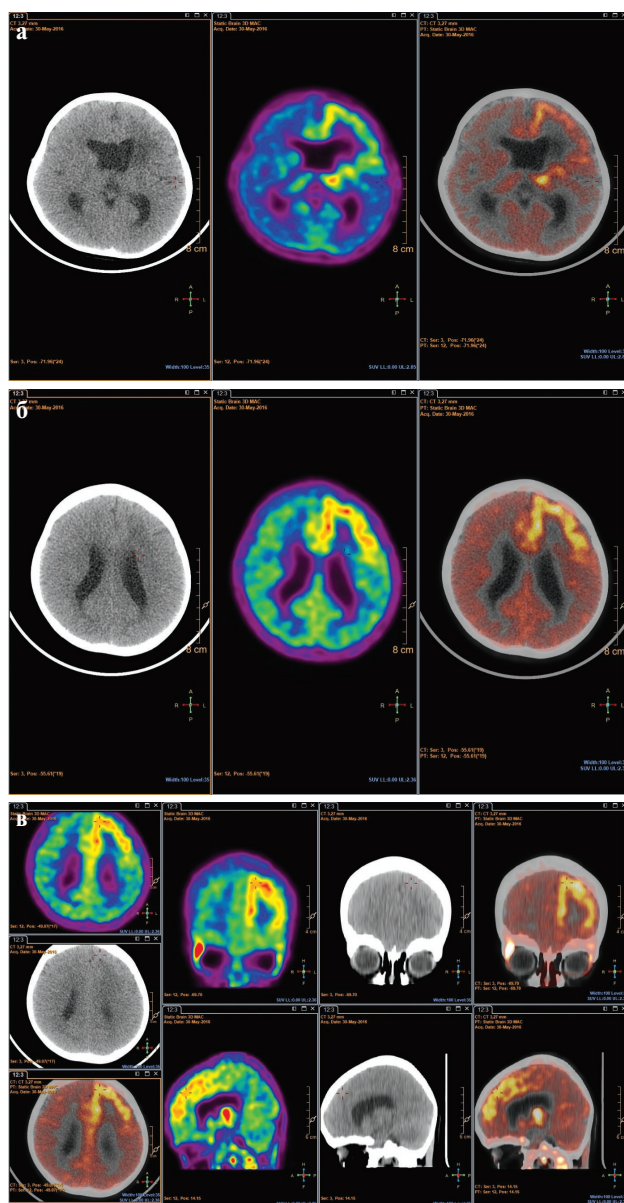


Рисунок. Изображения ПЭТ/КТ головного мозга с метионином. Пациент Ф., 4 года. Диагноз: X-сцепленная аденолейкодистрофия.

а — проявления внутренней гидроцефалии в области передних рогов боковых желудочков. Очаг повышенного захвата радиофармпрепарата в коре левой лобной и височной долей; **б** — очаги захвата радиофармпрепарата в левой лобной доле; **в** — очаги повышенного захвата радиофармпрепарата в левой лобной доле, колоне мозолистого тела, подкорковых ядрах слева, зрительном бугре, гомолатеральной ножке мозга, в веществе варолиева моста.

Figure. Brain PET/CT with methionin images of patient F., 4 years old. Diagnosis: X-associated adrenoleukodystrophy.

a — signs of inside hydrocephalus in front lateral ventricles. The focus of increased capture of radiopharmaceutical in the cortex of the left frontal and temporal lobes;

b — the focus of increased capture of radiopharmaceutical in the cortex of the left frontal lobe;

c — the focus of increased capture of radiopharmaceutical in left frontal lobe, corpus callosum, left subcortical nuclei, thalamus, in homolateral brain pedicle, Varoliev pons.

в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» в лаборатории наследственных болезней обмена веществ. Методом прямого автоматического секвенирования проведен частичный анализ гена *ABCD1* (X-сцепленная аденолейкодистрофия). В 3-м экзоне гена *ABCD1* пробанда выявлено изменение нуклеотидной последовательности NM_000033.3: с. 1202G<A (p.Arg401Gln) в гетерозиготном состоянии. Данная замена описана в международной базе данных HGMD. Это позволило установить окончательный диагноз: X-сцепленная аденолейкодистрофия. Сопутствующий диагноз: симптоматическая эпилепсия; двусторонняя сенсоневральная тугоухость; грубая задержка психомоторного развития; моторная алалия; фиброз печени.

Таким образом, у детей под маской энцефалита и демиелинизирующих заболеваний, сопровождающихся поражением белого вещества центральной нервной системы, может протекать X-сцепленная аденолейкодистрофия [12]. X-сцепленная аденолейкодистрофия относится к наследственным прогрессирующим заболеваниям, возникающим в результате нарушения функции единичных белков пероксисом, которые представляют собой небольшие овальные или круглые органеллы, окруженные одной мембраной. Большинство ферментов пероксисом являются оксидазами, поэтому одной из главных функций пероксисом служит защита клетки от агрессивных форм кислорода, образующихся в ее матриксе. Пероксисомы присутствуют во всех органах и играют основную роль в окислении жирных кислот, дикарбоновых кислот, в синтезе фосфолипидов, стеролов и метаболизме аминокислот.

На основании клинических проявлений, возраста дебюта, скорости нарастания неврологических симптомов X-сцепленную аденолейкодистрофию разделяют на 7 форм, такие как детская церебральная, ювенильная церебральная, аденомиелоневропатия, взрослая церебральная, поздняя, изолированная надпочечниковая недостаточность, асимптомная и заболевание, проявляющееся у гетерозиготных носительниц. Тип наследования — X-сцепленный рецессивный. Генетический дефект ведет к нарушению работы мембранно-связанного белка пероксисом ALDP, основной задачей которого является транспорт жирных кислот. При заболевании происходит накопление жирных кислот с очень длинной цепью в различных тканях организма: надпочечниках, нервной системе, яичках. Один из основных механизмов повреждения нервной системы — встраивание жирных кислот с очень длинной цепью в мембрану миелина, что приводит к изменениям его физико-химических свойств и преждевременному разрушению.

Ген X-сцепленной аденолейкодистрофии локализован на хромосоме X, в регионе Xq28. Частота заболевания 1:20 000 живых новорожденных мужского пола. Для детской и ювенильной форм характерен

возраст дебюта $7,2 \pm 1,7$ года. В большинстве (86%) случаев неврологические и психические расстройства предшествуют клиническим и лабораторным признакам надпочечниковой недостаточности. Классическая детская форма характеризуется поведенческими, интеллектуальными и двигательными нарушениями. Наиболее часто основными симптомами в этом возрасте является гиперактивное или, наоборот, аутистическое поведение, эпизоды агрессивности, проблемы обучения, снижение памяти, дефицит внимания, прогрессирующая деменция и нарушение походки. Менее частые симптомы — нарушения зрения (гомимная гемианопсия, зрительная агнозия, острая потеря зрения, атрофия зрительных нервов), снижение слуха, признаки надпочечниковой недостаточности (гиперпигментация кожных покровов, общая слабость, периодически возникающие рвота и тошнота). Иногда первыми симптомами являются фокальные и мультифокальные судороги. По мере прогрессирования заболевания развиваются спастический тетрапарез, слепота, глухота, судороги, не отвечающие на антиэпилептическую терапию. Летальный исход наступает через 1–15 лет от дебюта заболевания.

На МРТ, как правило, отмечается увеличение интенсивности T2-сигнала на ранних стадиях заболевания, обычно начинающееся в валике мозолистого тела и распространяющееся в затылочное белое вещество [2, 13–15]. Увеличение интенсивности сигнала на T2-ВИ также часто наблюдается в кортико-спинальных и кортико-мостовых трактах. Увеличение интенсивности T2-сигнала может быть связано с разрушением миелина и/или с наличием воспаления. Воспалительный компонент приводит к локализованному отеку и некоторому локальному масс-эффекту. При введении контрастного вещества кромка усиления видна в месте воспаления, на стыке нормальной ткани мозга и области увеличения интенсивности сигнала на T2-ВИ. В области воспаления немного уменьшен показатель диффузии, изменения передачи намагниченности отсутствуют. По мере развития заболевания и прогрессирования демиелинизации масс-эффект исчезает и сменяется локализованной атрофией. Кроме того, увеличивается коэффициент диффузии, снижаются показатели анизотропии и передачи намагниченности. Перспективным в диагностике является применение совре-

менных методов, таких как транскраниальная магнитная стимуляция [16].

Выводы

1. Прогрессиентность течения заболевания с утратой навыков и умений, прогрессированием судорожного синдрома на фоне триггерной соматической или инфекционной патологии, наличие прогрессирующей диффузной демиелинизации головного мозга и нарастание атрофических явлений без воспалительных изменений в ликворе служат основанием для проведения дифференциального диагноза с генетически обусловленным наследственным нарушением обмена веществ. Однако в период диагностического поиска необходимо проведение терапии в рамках рабочего диагноза: этиотропная противовирусная или антибактериальная, противовоспалительная, антиоксидантная, метаболическая, респираторная поддержка, что позволяет стабилизировать состояние пациентов.

2. Врожденная герпесвирусная (ЦМВ+ВЭБ) инфекция, которая в 75% случаев имеет отсроченное начало, является основанием для мониторинга активации инфекционного процесса (ПЦР и ИФА крови, мочи, по показаниям ликвора), начиная с периода новорожденности, при наличии данных анамнеза, особенностей течения беременности и состояния здоровья беременной для своевременного обязательного назначения адекватного этиотропного лечения, что позволяет предотвратить прогрессиентность течения врожденной инфекции и дальнейшую органную патологию. Последняя может быть неблагоприятным преморбидным фоном для формирования и течения различной патологии, в том числе и наследственной.

3. При проведении дифференциального диагноза очаговых поражений нервной системы у детей, наряду с клинико-биохимическим мониторингом, необходимо применять не только лучевые методы в различных режимах (T1-ВИ, T2-ВИ, FLAIR-ИП, DWI, с контрастом), но и такие нейробиологические методы, как ЭЭГ-мониторинг, мультимодальные вызванные потенциалы, транскраниальная магнитная стимуляция, электроэнцефалография для уточнения распространенности, степени и характера поражения, мониторинга динамики патологического нейпроцесса на фоне терапии.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Нейроинфекции у детей. Коллективная монография. Под ред. Н.В. Скрипченко. Санкт-Петербург: «Тактик-Студио», 2015; 856. [Neuroinfections in children. N.V. Skripchenko (ed.). St. Petersburg: «Taktik-Studio», 2015; 856. (in Russ)]
2. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Скрипченко Е.Ю., Суровцева А.В. Демиелинизирующие заболевания нервной системы у детей: этиология, клиника, патогенез, диагностика, лечение. Под ред. Ю.В. Лобзина, А.А. Скоромца. М: «Комментарий» 2016; 352. [Skripchenko N.V., Ivanova G.P., Skripchenko E.Yu., Syrovtsseva A.V. Demyelinating diseases of nervous system in children: etiology, clinics, pathogenesis, diagnostics, therapy. Y.V. Lobzin, A.A. Skoromets. Moscow: «Kommentarij» 2016; 352. (in Russ)]
3. Venkatesan A., Johnson R. Infections and multiple sclerosis. Handb Clin Neurol 2014; 122: 151–171. DOI: 10.1016/B978-0-444-52001-2.00007-8

4. McCarthy D., Richards M., Miller S. Mouse models of multiple sclerosis: experimental autoimmune encephalomyelitis and Theiler's virus-induced demyelinating disease. *Methods Mol Biol* 2012; 900: 381–401. DOI: 10.1007/978-1-60761-720-4_19
5. Yeh E.A., Waubant E., Krupp L.B., Ness J., Chitnis T., Kuntz N. et al. Multiple Sclerosis therapies in pediatric patients with refractory multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2013; 68: 437–444. DOI: 10.1001/archneurol.2010.325
6. Robinson-Agramonte M., Reiber H., Cabrera-Gomez J.A., Galvizu R. Intrathecal polyspecific immune response to neurotropic viruses in multiple sclerosis: a comparative report from Cuban patients *Acta Neurol Scand* 2007; 115: 312–318. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2006.00755.x
7. Иванова Г.П., Скрипченко Н.В., Моргацкий Н.В. Способ лечения лейкоэнцефалитов у детей. Патент России №2348411. 10.03.2009. [Ivanova G.P., Skripchenko N.V., Morgatskij N.V. Therapy method of leucoencephalitis. Patent of Russia #2348411. 10.03.2009. (in Russ)]
8. Железникова Г.Ф. Воздействие вирусов на систему цитокинов хозяина. *Вопр вирусол* 2007; 4: 4–10. [Zheleznikova G.F. Viral influence on masters cytokine system. *Vopr Virusol* 2007; 4: 4–10. (in Russ)]
9. Santiago O., Gutierrez J., Sorlozano A., Dios Luna J., Villegas E., Fernandez O. Relation between Epstein–Barr virus and multiple sclerosis: analytic study of scientific production. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29: 857–866. DOI:10.1007/s10096-010-0940-0
10. Gennery A.R. The Evolving Landscape of Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol* 2016; 36 (4): 339–340. DOI: 10.1007/s10875-015-0198-5
11. Суспицын Е.Н., Скрипченко Е.Ю., Имянитов Е.Н., Скрипченко Н.В. Генетика предрасположенности к инфекционным заболеваниям. *Журн инфектол* 2017; 9 (1): 40–47. [Suspsitsyn E.N., Skripchenko E.Yu., Imyaninov E.N., Skripchenko N.V. Predisposition genetics to infectious diseases. *Zhurn Infectol* 2017; 9 (1): 40–47. (in Russ)]
12. Петрухин А.С. Наследственные нарушения обмена веществ. В кн: Клиническая детская неврология. Руководство для врачей. Под ред А.С. Петрухина. М: Медицина 2008; 550–598. [Petruchin A.S. Inborn errors of metabolism. In: *Clinical child's neurology. Book for doctors*. A.S. Petruchin (ed.). Moscow: Meditsina 2008; 550–598. (in Russ)]
13. Войтенков В.Б., Команцев В.Н., Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Суровцева А.В., Климкин А.В. Состояние центральных моторных путей при рассеянном склерозе у детей. *Вестн РАМН* 2013; 11: 34–37. [Voitenkov V.B., Komantsev V.N., Skripchenko N.V., Ivanova G.P., Syrovtsseva A.V., Klimkin A.V. Central motor way condition in children with multiple sclerosis. *Vestn RAMN* 2013; 11: 34–37. (in Russ)]
14. Aubourg P.A. X-linked adrenoleukodystrophy. *Ann Endocrinol* 2007; 68 (6): 403–411.
15. Moser H.W., Mahmood A., Raymond G.V. X-linked adrenoleukodystrophy. *Nat Clin Pract Neurol* 2007; 3: 140–151. DOI: 10.1038/ncpneuro0421/
16. Войтенков В.Б., Скрипченко Н.В., Климкин А.В., Малы Ю. Транскраниальная магнитная стимуляция как диагностическая терапевтическая методика. *Неврологический журнал* 2015; 20 (5): 4–13. [Voitenkov V.B., Skripchenko N.V., Klimkin A.V., Mally Ju. Transcranial magnetic stimulation as a diagnostical therapeutical method. *Neurologicheskii Zhurnal* 2015; 20 (5): 4–13. (in Russ)]

Поступила 25.05.17

Received on 2017.05.25

Благодарность:

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ 15-15-00079

Thanks to:
This work was supported by a grant from the 15-15-00079 RNF

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие иного возможного конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Conflict of interest:
The authors of this article have confirmed the absence of possible conflicts of interest to report.