

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ НЕЙРОМЕТАБОЛИЧЕСКИХ ТИПОВ НАСЛЕДОВАНИЯ У ДЕТЕЙ

Д.Ж. АБДУЛЛАЕВА, М.А. АБДУСАЛОМОВА, С.З. ХАКИМОВА, А.Т. ДЖУРАБЕКОВА

Самаркандский Государственный медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Самарканд

БОЛАЛАРДА НЕЙРОМЕТАБОЛИК ТУРДАГИ ИРСИЙЛАНИШНИ ҚИЁСИЙ ТАШХИСЛАШ ВА ТЕКШИРИШ НАТИЖАЛАРИ

Д.Ж. АБДУЛЛАЕВА, М.А. АБДУСАЛОМОВА, А.Т. ДЖУРАБЕКОВА, С.З. ХАКИМОВА

Самарканд Давлат медицина институти, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд

THE RESULTS OF RESEARCH AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS NEUROMETABOLIK TYPES OF INHERITANCE IN CHILDREN

D.J. ABDULLAEVA, M.A. ABDUSALOMOVA, S.Z. KHAKIMOVA, A.T. DJURABEKOVA

Samarkand State Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Samarkand

Болаларда нейрометаболик турда ирсийланиш устидан текшириш ўтказилди. Текширилувчи оилалардан 18 та ҳолатда аутосом-рецессив турда наслдан наслга ўтишга мойиллик борлиги аниқланди, шу мақсадда болаларга молекуляр генетик, биохимик ва МРТ текширувлари ўтказилди. Текшириш ўтказилаётган беморларимизда лейкодистрофиянинг янги шакллари аниқланди ва ушбу беморлар сонининг ўсаётгани қиёсий ташхислашда аҳамиятга эга.

Калит сўзлар: *нейрометаболик турдаги ирсийланиш, аутосом –рецессив турдаги ирсийланиш, қиёсий ташхислаш.*

Investigated neurometabolik types inheritance of children. In the family pairs only in the 18 cases, took place at the predisposition to autosom-recessive used molecular genetic method, biochemical and MRA examination. Our patients were found new forms of leucodystrophy and the number of such patients increases that must be considered in the differential diagnosis, especially burdened families.

Key words: *neurometabolik types inheritance, autosom-recessive inheritance, differential diagnosis.*

Актуальность. Наследственные нарушения метаболизма или наследственные болезни обмена веществ (НБО) - один из обширных классов наследственных моногенных заболеваний. Подавляющее большинство этих заболеваний обусловлено мутациями в генах, кодирующих ферменты, но также в этот класс включены некоторые дефекты транспортных и сигнальных белков.[2, 4] Среди всех НБО существенную долю составляют заболевания, протекающие с поражением нервной системы, которые и объединяют в группу нейрометаболических заболеваний (НМЗ). Диагностика данной группы заболеваний достаточно сложна в связи с редкой встречаемостью отдельных нозологических форм, выраженным клиническим разнообразием и генетическим полиморфизмом.

Материал и методы исследования. Обследовано 100 пациентов с подозрением на наследственные заболевания, это указывает на существенную долю НМЗ. Из обследованных нами пациентов в 18 случаях заболевания носили семейный характер (дети от 1 года до 15 лет). Проведено клиническое, развернутое неврологическое обследование всех пробандов, страдающих НМЗ по стандартным методикам. Консультации специалистов (офтальмолог, отоларинголог). Медико-генетическое консультирование осуществлялось врачами генетиками. Комплексное обследование больных включало нейрофизиологические (электроэнцефалографическое, электронейромиографическое исследования, зрительные, коротко-латентные и длительно-латентные вызванные потенциалы, тональную и пороговую аудиометрию), нейрорадиологиче-

ские (МРТ/КТ головного мозга), биохимические и молекулярно-генетические методы.

Результат исследования. Анализ родословной, является неотъемлемой частью дифференциальной диагностики НМЗ. Около 88% НМЗ наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Нами был проведен анализ типов наследования по данным литературы в трех возрастных периодах по всем нозологическим формам, вошедшим в исследование. Показано, что наибольшее число заболеваний наследуются по аутосомно-рецессивному типу, что характерно для НБО в целом, но при этом, с возрастом увеличивается число форм, наследуемых по аутосомно-доминантному и митохондриальному (цитоплазматическому) типу. Эти заболевания относятся к группе митохондриальных заболеваний (различные формы прогрессирующей офтальмоплегии, дефекты дыхательной цепи митохондрий), нарушения обмена гема и порфирина.

Доминантные заболевания преобладают среди наследственных моногенных болезней человека, но не характерны для НМЗ, в раннем возрасте доминантные заболевания обусловлены мутациями, возникающими *de novo*.

Из 100 обследованных нами пациентов поступило в стационар с направляющим диагнозом наследственного нейродегенеративного заболевания 11% больных, с диагнозом лейкодистрофия 7%. Все остальные пациенты наблюдались по месту жительства с разными клиническими диагнозами, основными среди которых являлись: последствия перинатального поражения нервной системы (25%), нейроинфекция (39%), последствия внутриутробной инфек-

ции (4%).

Однако при анализе дебюта можно отметить следующее: в большинстве случаев (71%) заболевание манифестировало на фоне полного здоровья после различного по продолжительности периода нормального развития, только у 20% больных манифестация основных клинических симптомов была четко связана с инфекцией - 16% или вакцинацией - 4%.

Из нашего наблюдения следует, что диагноз НМЗ нельзя исключить, даже если дебют заболевания связан с различными экзогенными факторами (инфекция, вакцинация, ЧМТ и другие) и необходимо динамическое наблюдение и тщательное обследование каждого больного с клиническими признаками прогрессирующего поражения нервной системы.

Возраст дебюта - один из важных критериев в дифференциальной диагностике наследственных заболеваний. Молекулярные механизмы патогенеза, лежащие в основе патологии, во многом определяют сроки появления первых клинических признаков. Так наследственные нарушения, связанные со снижением активности ферментов (то есть большинство НМЗ), в 40% случаев дебютируют до 1 года. При этом сроки начала болезни зависят от физиологического значения пораженного метаболического пути, скорости накопления субстрата блокированной реакции. Например, нарушения межклеточного и энергетического метаболизма (аминокислот, органических кислот, углеводов) проявляются в неонатальный период, а дефекты катаболизма макромолекул (ЛБН) - после первого года жизни.

Различия в сроках манифестации НМЗ, обусловлены общим свойством всех НБО - генетической гетерогенностью, следствием которой является клинический полиморфизм.

Среди НМЗ большое число форм сопровождаются поражением белого вещества головного мозга. Дифференциальная диагностика этой группы болезней на клиническом уровне сложна, поскольку все они сопровождаются симптомокомплексом поражения белого вещества и проявляются поражением проводящих путей нервной системы. Трудности усугубляются тем, что некоторые заболевания имеют несколько клинических форм, а в пределах каждой формы существует значительный клинический полиморфизм. Вместе с тем каждое заболевание имеет ряд характерных клинических особенностей. Большая роль в дифференциальной диагностике, причем даже на ранних стадиях болезни, принадлежит методам нейровизуализации (КТ, МРТ головного мозга). Безусловно точно верифицировать форму заболевания можно только лабораторными методами, возможностями которых в последние годы, резко расширились. Это биохимические методы (анализ метаболитов мочи и плазмы крови, энзимодиагностика), а также ДНК-диагностика. Однако первичный биохимический и/или молекулярно-генетический дефект уста-

новлен примерно для половины известных на сегодняшний день заболеваний, сопровождающихся поражением белого вещества. Некоторые из форм возможно диагностировать только на основании клинических, патоморфологических и нейровизуализационных данных. Но, в большинстве случаев, нозологический диагноз имеет принципиальное значение для отягощенных семей, поскольку позволяет проводить пренатальную диагностику на ранних сроках беременности, а также выявлять гетерозиготных носителей генов, что особенно важно для X-сцепленных форм.

В группу первичных лейкодистрофий нами было включено 26 пациентов с 6 формами лейкодистрофий. Все диагнозы были верифицированы лабораторными методами - биохимическими и/или молекулярно-генетическими. Поскольку диагноз двух редких форм лейкодистрофий был подтвержден только у 3 больных - болезни Ван дер Кнаап (2 пациента) и синдром исчезающего белого вещества (1 пациент), они не были включены в дальнейшее исследование. Все заболевания из данной группы относятся к числу редких болезней, частота в популяции некоторых из них пока не известна. В соответствии с литературными данными были выделены три основных периода развития заболевания: I стадия - соответствующая начальным клиническим проявлениям, II стадия - развернутой клинической картине болезни, и III стадия - терминальной стадии заболевания, которые использовались для сравнения темпов прогрессирования при различных нозологических формах (рис.1). В данной группе НМЗ, дебютирующих до 1 года, «фульминантное» течение характерно для БКр (рис.1). Средняя продолжительность первой стадии при данной форме болезни составляет 1,5 месяца, а неблагоприятный исход в среднем наступает спустя 6-8 месяцев от начала болезни. Причиной столь быстрого прогрессирования при БКр является накоплением чрезвычайно нейротоксичного патологического материала - психозина. При данной нозологической форме происходит быстрая утрата приобретенных навыков с формированием тяжелого неврологического дефицита (рис. 1). При других младенческих формах, входящих в подгруппу первичных лейкодистрофий отмечается постепенное нарастание двигательных и интеллектуальных нарушений. Сроки развития I стадии при этих заболеваниях более продолжительны - до 6 месяцев, а терминальная стадия обычно наступает спустя один год после начала болезни (рис. 1). Для заболеваний манифестирующих в позднем возрасте (поздние младенческие и юношеские формы) характерна постепенная утрата приобретенных навыков с формированием центральных параличей, бульбарно-псевдобульбарного синдрома, органической деменции, в среднем через 5 лет от начала заболевания.

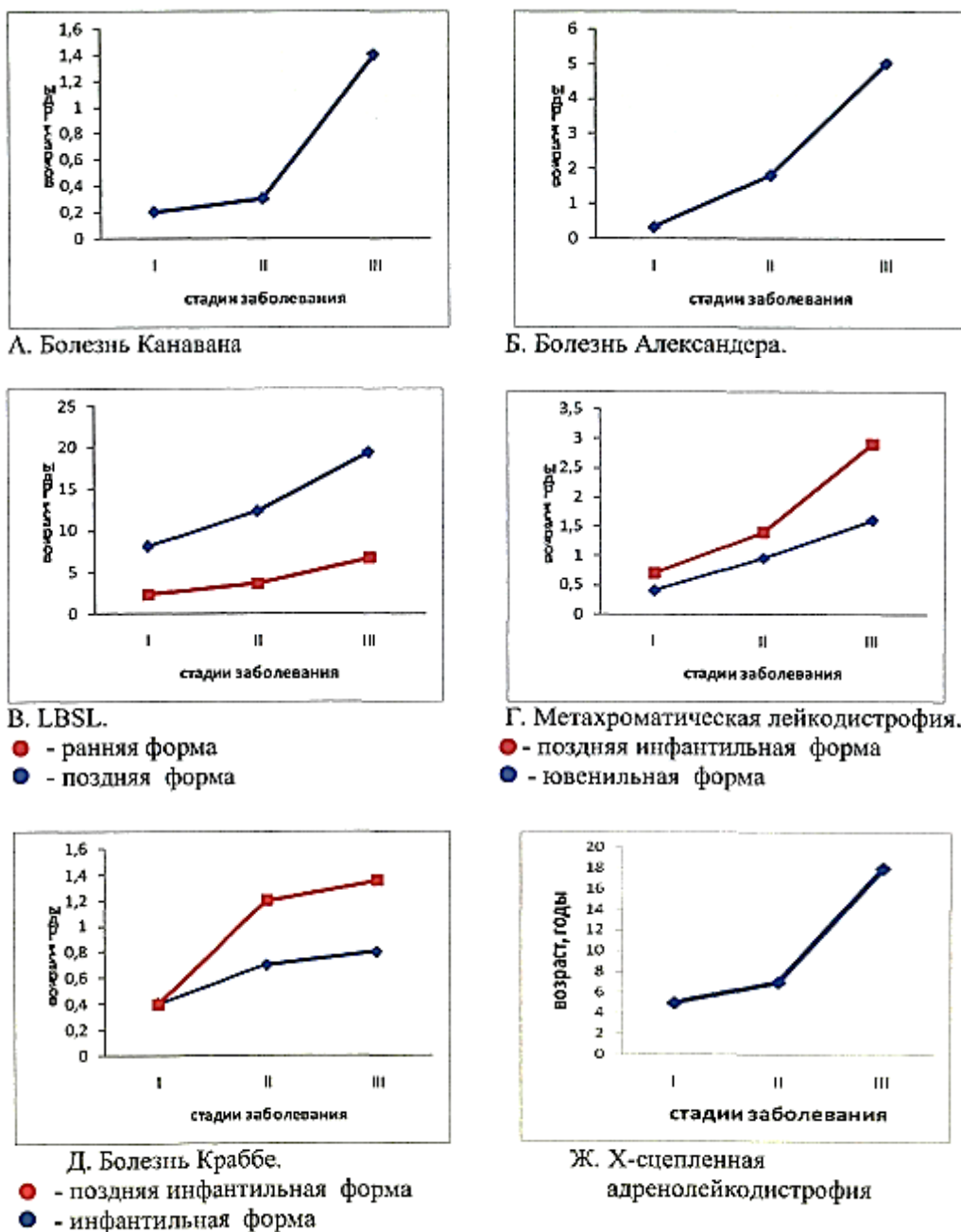


Рис. 1. Темпы прогрессирования в группе первичных лейкодистрофий

Несмотря на различную скорость прогрессирования болезней среди ранних и поздних форм первичных лейкодистрофий практически у всех больных в среднем через 3 года от появления первых клинических нарушений наступает терминальная стадия болезни.

При инфантильных формах заболеваний формирование характерного клинического фенотипа завершается через 6 месяцев - 1 год от начала заболевания. В то время как, при поздних инфантильных и ювенильных формах развернутая стадия процесса наблюдается в среднем через 2 года от появления первых клинических симптомов.

Существенные отличия по динамике формирования клинического фенотипа были отмечены при инфантильной форме БКр (n=8) и X-АЛД (n=39). Так у восьми наблюдаемых нами пациентов с инфантиль-

ной формой БКр судороги появились на начальных стадиях, в то время как, по данным литературы, обычно они возникают на 2-3 стадии заболевания.

В группе X-АЛД у 24 детей в исследуемой группе манифестными симптомами были мозжечковые расстройства, снижение зрения и слуха, у 8 - признаки надпочечниковой недостаточности, в отличие от зарубежных данных, по которым заболевание обычно начинается с нарушения поведения, снижение памяти и внимания, а симптомы надпочечниковой недостаточности появляются только в развернутую стадию патологического процесса.

Пациенты поступали в стационар на различных стадиях заболевания (на начальной с минимальным набором клинических симптомов, в терминальной - с выраженной клинической симптоматикой). Поэтому, на первом этапе была проведена оценка

общих клинических симптомов в исследуемой группе, независимо от стадии заболевания. К числу общих признаков отнесли те, которые встретились более чем у 50% пациентов. Это позволило выделить общие клинические симптомы для первичных лейкодистрофий (табл. 1).

Из представленных данных следует, что в исследуемых группах у подавляющего большинства больных манифестация заболевания наступает после различного по продолжительности периода нормального развития и практически у всех пациентов наблюдается нарушение психомоторного/психоречевого развития.

Другими частыми общими клиническими признаками в этих группах являются симптомы, свидетельствующие о поражении белого вещества головного мозга: кортикоспинальных и кортиконуклеарных трактов (сухожильная гиперрефлексия, патологические рефлексы, центральные парезы и параличи, псевдобульбарный синдром), спиноцеребеллярных путей (мозжечковая атаксия, интенционный тремор).

Анализ изменений, выявляемых на томограммах головного мозга, позволил выделить специфичные нейрорадиологические паттерны поражения белого вещества для отдельных нозологических форм в исследуемой группе детей, помогающие диагностировать эти заболевания с большей долей вероятности. Нами было выделено несколько типов изменений

белого вещества: диффузные, поражение перивентрикулярных областей, лобных отделов, височных и теменно-затылочных областей, базальных ганглиев, субкортикальных отделов и мозжечка, которые, как правило, носили симметричный характер, а также такой признак как атрофия головного мозга.

В исследуемой группе детей при МРТ головного мозга на начальных, стадиях, таких заболеваний как МЛД, БК, БКр выявляются симметричные, очаги с повышением интенсивности сигнала вокруг передних и задних рогов боковых желудочков головного мозга, которые изначально рассматриваются как перивентрикулярная лейкомаляция вследствие перинатального поражения нервной системы гипоксического генеза. При этих заболеваниях на начальных стадиях данные признаки можно оценивать и как задержку миелинизации, или как течение прогрессирующего демиелинизирующего процесса.

Дифференциальная диагностика LBSL в обязательном порядке должна проводиться с различными заболеваниями нервной системы, протекающими с поражением белого вещества. Наиболее близкими группами заболеваний, как по клинической, так и нейрорадиологической картине являются лейкодистрофии, воспалительные заболевания нервной системы. Неудивительно, что большая часть больных поступала в стационар с направляющим диагнозом лейкодистрофия.

Таблица 1.

Общие клинические симптомы независимо от стадии заболевания в группе первичных лейкодистрофий

<i>Клинические симптомы</i>	<i>Частота (%)</i>
<i>Прогрессирующее течение</i>	100,0
<i>Наличие периода нормального развития</i>	92,2
<i>Сухожильная гиперрефлексия</i>	86,7
<i>Нарушения психомоторного/психоречевого развития</i>	79,7
<i>Спастический тетрапарез</i>	76,6
<i>Булбарно-псевдобульбарный синдром</i>	75,0
<i>Атаксия</i>	64,1

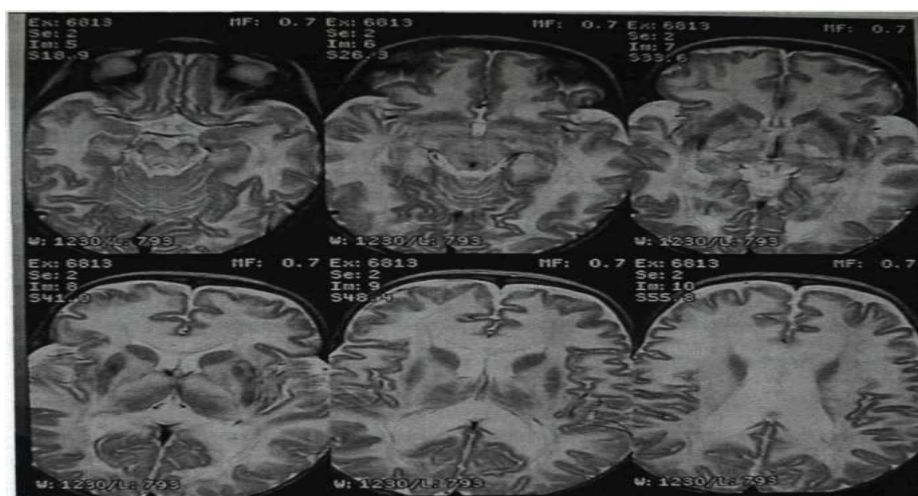


Рис. 2. МРТ головного мозга при различных формах первичных лейкодистрофий

Для всех форм лейкодистрофий, также как и для LBSL, характерны прогрессирующее течение, симметричность поражения, симптомы повреждения

белого вещества центральной и периферической нервной систем.

В ряде случаев, когда дебют заболевания совпадал с воздействием инфекционного агента, отмечался положительный эффект от проводимой симптоматической терапии (противовирусной, гормональной), по этой причине пациенты длительное время находились под наблюдением с диагнозом лейкоэнцефалит. В пользу острого диссеминированного энцефаломиелимита, свидетельствовала связь появления первых клинических симптомов с проведенной вакцинацией и развитием, спустя несколько недель, общемозговых симптомов в сочетании симптомами поражения ствола головного мозга, мозжечка и спинного мозга.

При начале заболевания в детском и подростковом возрасте большое сходство по клиническим проявлениям с LBSL наблюдается при метахроматической лейкодистрофии, X-сцепленной адренолейкодистрофии, лейкоэнцефалопатии с исчезающим белым веществом, рецидивирующим (двухфазным) острым диссеминированным энцефаломиелимтом. Начальными и длительно доминирующими симптомами при первых двух формах болезни являются мозжечковые, пирамидные и интеллектуальные расстройства. Также как и при остром диссеминированном энцефаломиелите, дебют LBSL может возникать после перенесенной инфекции и иметь волнообразное течение.

Полиневропатический синдром, обусловленный поражением миелиновых оболочек периферических нервов, характерен для метахроматической лейкодистрофии, болезни Краббе и X-сцепленной адренолейкодистрофии. При X-сцепленной адренолейкодистрофии, и также как при LBSL, первой нарушается вибрационная чувствительность, что связывают с поражением спиноталамического пути.

Также как и при LBSL, при всех формах лейкодистрофий на КТ головного мозга возникают симметричные очаги пониженной плотности белого вещества в перивентрикулярных областях, при МРТ они выглядят гиперинтенсивными в T2-взвешенном изображении (T2W) и гипоинтенсивными в T1-взвешенном изображении (T1W). Однако, в отличие от LBSL зоны дисмиелинизации при других лейкодистрофиях имеют нечеткий контур и менее «яркий» МР-сигнал интенсивности от пораженного белого вещества.

Для болезни Краббе при КТ головного мозга характерно повышение плотности вещества в области таламуса, подкорковых ядер, а при МРТ головного мозга в T2W изображении - повышение интенсивности МР- сигнала в области полушарий мозжечка и перивентрикулярных отделах головного мозга. На поздних стадиях заболевания при болезни Краббе обнаруживается тотальное поражение белого вещества с вовлечением в патологический процесс субкортикальных U-образных волокон и грубая корково-подкорковая атрофия вещества головного мозга.

Вывод. Таким образом, следует подчеркнуть, что число заболеваний, для которых установлены молекулярно-генетические дефекты, растет с каждым годом, что в свою очередь дает возможность проводить пренатальную диагностику и медико-генетическое консультирование для отягощенных семей.

Литература:

1. Руденская Г.Е., Кадникова В.А., Поляков А.В. Врожденная мышечная дистрофия с ригидностью позвоночника, связанная с геном SEPN 1. Журнал Неврологии и психиатрии, 5, 2014; 70 – 73.
2. Шамансуров Ш.Ш., Гулямова Д.Н., Гулямов Н.Г., Ахмедова Х.Ю., Абдушукурова Н.Е. Особенности антигенсвязывающих лимфоцитов к тканевым антигенам головного мозга у детей, рожденных от кровнородственных браков. Журнал Неврология, 4 (48) 2010; 155.
3. Mercuri E., Muntoni F. The ever – expanding spectrum of congenital muscular dystrophies. Ann Neurol 2012; 72: 9 – 17.
4. Maggi L., Scoto M., Cirak S. et al. Congenital myopathies – clinical features and frequency of individual subtypes diagnosed over a 5 – year period in the United Kingdom. Neuromuscul Disord 2013; 23: 195 – 205.
5. Cagliani R., Fruguglietti M.E., Berardinelli A. et al. New molecular findings in congenital myopathies due to selenoprotein N gene mutations. J Neurol Sci 2011; 300: 107 – 113.
6. Souweidane M.M., Fraser J.F., Arkin L.M., et al. Gene therapy for late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. // J.Neurosurg. Pediatr. -2010.-V.6. – P/1.15-122.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ НЕЙРОМЕТАБОЛИЧЕСКИХ ТИПОВ НАСЛЕДОВАНИЯ У ДЕТЕЙ

Д.Ж. АБДУЛЛАЕВА, М.А. АБДУСАЛОМОВА,
С.З. ХАКИМОВА, А.Т. ДЖУРАБЕКОВА

Проведено исследование нейрометаболических типов наследования у детей. В семейных парах только в 18 случаях имело место предрасположенности к аутосомно-рецессивному типу наследования, для этого детям использован молекулярно-генетический метод, биохимический и МРТ обследование. У наших больных обнаружены новые формы лейкодистрофий и количество таких больных увеличивается, что необходимо учитывать в дифференциальной диагностике, особенности отягощенных семей.

Ключевые слова: нейрометаболические типы наследования, аутосомно-рецессивный тип наследования, дифференциальная диагностика.