

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 616.155.3-036.1

Царева Ю.А.¹, Зрячкин Н.И.¹, Кузнецова М.А.¹, Рядченко А.В.²

ЛЕЙКОДИСТРОФИЯ КРАББЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ С ОПИСАНИЕМ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ)

¹ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, 410012, г. Саратов, Россия, ул. Б. Казачья, д. 112;

²ГУЗ «Энгельсская городская детская поликлиника № 1», 413100, г. Энгельс, Россия, Саратовская область

Болезнь Краббе (глободноклеточная лейкодистрофия) – редкая аутосомно-рецессивная патология, относящаяся к лизосомным болезням накопления. В основе болезни лежат мутации в гене, кодирующем синтез фермента галактоцереброзидазы (GALC), которые приводят к его дефициту. В результате происходит накопление обладающего токсическими свойствами предшественника галактоцереброзида галактозилфингозина (психозина), который вызывает распад миелина с образованием глободных клеток.

В 90% случаев заболевание манифестирует в течение первого полугодия жизни с гипервозбудимости, задержки или регресса психомоторного развития, спастичности конечностей, осевой гипотонии, отсутствия рефлексов, атрофии зрительного нерва и микроцефалии. В дальнейшем присоединяются судороги, неврологический статус пациента быстро ухудшается до децеребрации и смерти до двухлетнего возраста. Поздние формы заболевания характеризуются более медленным прогрессированием со значительно большей продолжительностью жизни.

Диагностике болезни Краббе способствуют результаты нейровизуализации головного мозга, нейрофизиологического анализа и гистологических исследований. Окончательная диагностика строится на выявлении снижения активности GALC в лейкоцитах крови или культивируемых фибробластах кожи (ниже 5% от нормы), а также при молекулярно-генетическом тестировании, обнаруживающем искомую мутацию. Неонатальный скрининг часто дает ложноположительный результат. В настоящее время продолжается активный поиск доступных биомаркеров заболевания с целью точной и ранней диагностики болезни.

По-настоящему эффективных методов лечения болезни Краббе не существует. Трансплантация стволовых клеток эффективна только в предсимптомную стадию болезни, требует миелосупрессивной терапии и связана с риском развития осложнений. При наличии симптомов возможна поддерживающая терапия, направленная на уменьшение возбудимости и спастичности. Ведется поиск веществ-активаторов остаточной ферментативной активности GALC.

Ключевые слова: обзор; болезнь Краббе; глободноклеточная лейкодистрофия; галактозилцерамидный липидоз; галактоцереброзидаза.

Для цитирования: Царева Ю.А., Зрячкин Н.И., Кузнецова М.А., Рядченко А.В. Лейкодистрофия Краббе (обзор литературы с описанием клинического случая). *Российский педиатрический журнал*. 2018; 21(2): 114-120. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2018-21-2-114-120>.

Tsareva Ju.A.¹, Zryachkin N.I.¹, Kuznetsova M.A.¹, Ryadchenko A.V.²

KRABBE LEUCODYSTROPHY (WITH A DESCRIPTION OF THE CLINICAL CASE)

¹Saratov State Medical University, 410012, Saratov, Russia

²Engels city children's polyclinic № 1, 413100, Engels, Saratov region, Russia;

Krabbe disease (globoid cell leukodystrophy) is a rare autosomal recessive pathology related to lysosomal accumulation diseases. The basis of the disease are mutations in a gene, which encodes the synthesis of the galactocerebroside (GALC), which lead to its deficiency. The result is an accumulation with toxic properties predecessor galactocerebroside galactocerebroside (psychosine), which causes the breakdown of myelin with the formation of globoid cells.

In 90% of cases, the disease manifests itself within the first six months of life with hyperexcitability, delay or regression of psychomotor development, spasticity of limbs, axial hypotension, lack of reflexes, optic nerve atrophy and microcephaly. In the future, joint cramps, neurological status of the patient quickly worsens to decerebration and death before two years of age. Late forms of the disease are characterized by slower progression with much longer life expectancy.

The diagnosis of Krabbe disease is facilitated by the results of brain neurovisualization, neurophysiological and histological studies. The final diagnosis is based on the detection of a decrease in GALC activity in blood leukocytes or cultured skin fibroblasts (below 5% of normal), as well as molecular genetic testing, detecting the desired mutation. Neonatal screening often gives a false positive result. Currently, the active search for available biomarkers of the disease for accurate and early diagnosis of the disease is continuing.

There are no truly effective treatments for Krabbe disease. Stem cell transplantation is effective only in the asymptomatic stage of the disease, requires myelosuppressive therapy and is associated with the risk of complications. If you have symptoms of a possible supportive therapy, aimed at reducing the excitability and spasticity. Search of substances-activators of residual enzymatic activity GALC is conducted.

Key words: review, Krabbe disease; globoid cell leukodystrophy; galactocerebroside deficiency; galactosylsphingosine lipidosis; psychosine; GALC deficiency.

For citation: Tsareva Ju.A., Zryachkin N.I., Kuznetsova M.A., Ryadchenko A.V. Krabbe leucodystrophy (with a description of the clinical case). *Russian Pediatric Journal. (Russian journal)*. 2018; 21(2): 114-120. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2018-21-2-114-120>.

For correspondence: *Julia A. Tsareva*, PhD, Associate Professor of Pediatrics Department of Institute of continuing professional education of Saratov State Medical University; Saratov, B. Kazach'ja, 112; E-mail: jutsareva@gmail.com

Information about authors:

Tsareva Ju.A., <http://orcid.org/0000-0002-3483-7170>

Zryachkin N.I., <http://orcid.org/0000-0003-1953-0389>

Kuznetsova M.A., <http://orcid.org/0000-0003-4372-4132>

Received 16.03.2018

Accepted 04.04.2018

Больная Краббе (глобоидноклеточная лейкоци-
строфия или *галактозилцерамидный липидоз*)
является редким аутосомно-рецессивным рас-
стройством, вызванным дефицитом фермента галак-
тоцереброзидазы, также известной как галактозилце-
рамидаза.

Галактоцереброзидаза (GALC) отвечает за липо-
сомальный гидролиз галактолипидов, образующихся
при миелинизации белого вещества [1]. Предполагает-
ся, что патологические изменения в периферической
и центральной нервной системе (образование глобо-
идных клеток и уменьшение миелина) обусловлены
токсическим свойством накопленного психозина (га-
лактозилфингозина), который не может разрушаться
вследствие дефицита GALC [2-4]. Многие аспекты
патологии болезни Краббе неизвестны.

Ген GALC расположен на хромосоме 14q31 [5].
У пациентов со всеми клиническими типами болез-
ни Краббе было выявлено более 70 мутаций GALC,
в т.ч. многочисленные делеции и инсерции [2, 6-8].
Корреляции генотипа и фенотипа при болезни Краб-
бе недостаточно изучены [9-11], что обусловлено
редкостью некоторых мутаций и необходимостью
длительного наблюдения за пациентами.

Частота этого расстройства в среднем оценивает-
ся как 1:100 000 [2, 5, 8, 12, 13].

У абсолютного большинства пациентов с болез-
нью Краббе симптомы появляются в течение первых
шести месяцев жизни и только в 10% случаев позже,
в т.ч. во взрослой жизни [12]. У всех пациентов в ко-
нечном итоге развивается моторно-сенсорная нейро-
патия, на начальных стадиях преобладают симптомы,
связанные с дисфункцией ЦНС [14].

При младенческой форме заболевания первые
симптомы обычно появляются в возрасте от двух
до пяти месяцев [12]. К ним относятся гипертонус,
задержка или регресс психомоторного
развития, спастика конечностей, осевая гипотония,
отсутствие рефлексов, атрофия зрительного нерва
и микроцефалия [12, 13, 15]. В дальнейшем развива-
ется судорожный синдром, в котором преобладают
тонические судороги разгибателей при световой, зву-
ковой или тактильной стимуляции. Состояние детей
быстро ухудшается вплоть до децеребрации, боль-
шинство из них погибают до достижения двухлетнего
возраста [16].

Детская (ювенильная) форма характеризуется сла-
бостью, утратой приобретенных навыков и потерей зре-
ния. У дошкольников и школьников неврологический
статус регрессирует с непредсказуемой скоростью, что

ведет к полной инвалидизации и смерти в течение двух-
семи лет после манифестации болезни [17].

Взрослая форма заболевания может первоначаль-
но проявляться потерей ловкости движений, паресте-
зиями конечностей, слабостью или периферической
моторно-сенсорной нейропатией с потерей чувстви-
тельности и атрофией мышц [6, 14]. У некоторых
подростков и взрослых симптомы ограничиваются
мышечной слабостью без снижения интеллекта, тогда
как другие становятся прикованными к постели и про-
должают деградировать умственно и физически [17].

Диагностике болезни Краббе способствуют ре-
зультаты нейровизуализационных методов исследо-
вания головного мозга (МРТ и КТ) [18, 19]. Наруше-
ния, выявляемые при МРТ, зависят от того, в каком
возрасте началось заболевание. У детей с младенче-
ской формой болезни наиболее часто при МРТ об-
наруживаются глубокие поражения белого вещества
мозга, зубчатого ядра и белого вещества мозжечка
[12, 20-22]. При детской и взрослой формах на МР-
томограммах выявляется атрофия и интенсификация
T2-сигнала в теменно-затылочной области и/или кор-
тикоспальном тракте при отсутствии мозжечковых
изменений [20, 21, 23]. КТ головы менее чувстви-
тельна, чем МРТ [12].

Нейрофизиологические исследования у большин-
ства детей с началом болезни Краббе в младенчестве
могут выявить такие отклонения от нормы, как зна-
чительное замедление скорости двигательной и сен-
сорной нервной проводимости (в 80%), даже при от-
сутствии развернутой клинической симптоматики [24,
25]. Однако выраженность отклонений нервной прово-
димости зависит от степени поражения ЦНС [25, 26].

В спинномозговой жидкости фиксируется повы-
шение концентрации белка, обусловленное распадом
миелина, что является характерной, но не универ-
сальной чертой болезни Краббе [12].

При гистологическом исследовании обнаружива-
ются патологическая демиелинизация перифериче-
ских нервов и иногда Шифф-позитивные многоядер-
ные глобоидные клетки. При раннем начале болезни
наблюдается гипомиелинизация, при позднем начале
– сегментарная демиелинизация. При электронной
микроскопии можно выявить криволинейные пла-
стинчатые включения в клетках Шванна и гистиоци-
тах [2, 4, 24].

На заключительном этапе диагностики болезни
Краббе производят измерение активности GALC в
лейкоцитах, выделенных из цельной крови, или в
культуре фибробластов кожи [7, 17]. Типичным для

данного заболевания является снижение активности ниже 5% от нормы. По остаточной активности нельзя установить клинический тип и сделать прогноз течения заболевания.

Для подтверждения диагноза болезни Краббе доступно молекулярно-генетическое тестирование [2], а также исследование родительских генотипов, несмотря на ограниченную информацию о взаимоотношениях генотипа и фенотипа.

Пренатальную диагностику проводят путём измерения активности GALC в образцах хорионических ворсин или культуре амниоцитов [7], а также путём молекулярно-генетического анализа с целью выявления мутаций [8].

В семьях пациентов с генетически подтвержденной болезнью Краббе необходимо установить наблюдение за старшими sibсами даже при отсутствии у них симптомов, характерных для дефицита GALC. Для предупреждения рождения второго ребёнка с аналогичным заболеванием целесообразно проводить пренатальную диагностику (исследовать активность GALC или выявлять соответствующие мутации) [27].

В ряде штатов США проводится скрининг новорождённых на болезнь Краббе, который заключается в анализе GALC посредством масс-спектрометрии сухих пятен крови [28-30]. Однако польза скрининга сомнительна ввиду частых ложноположительных результатов, отсутствия возможности предсказать фенотип болезни и недоказанной эффективности раннего лечения, сопровождающегося осложнениями [9, 31, 32].

В связи с вышеизложенным, продолжается активный поиск доступных биомаркёров для точной и ранней диагностики болезни Краббе. В настоящее время в качестве такого биомаркёра предлагается определение психозина (галактозилфингозина) [3], проводятся подтверждающие проспективные исследования [33].

Спектр заболеваний, с которыми приходится дифференцировать болезнь Краббе, широк и включает в себя ряд нейродегенеративных состояний, которые могут проявляться задержкой развития нервной системы и изменениями белого вещества мозга при нейровизуализации [1, 2, 22]. К ним относятся: болезнь Александра (демиелинизирующая лейкодистрофия); болезнь Канавана (дефицит аспартоацилазы); ганглиозидозы (GM1 и GM2); энцефалопатия при ВИЧ-инфекции; метахроматическая лейкодистрофия; неонатальная гипогликемия; нейронный цероидный липофусциноз; болезнь Пелицеуса-Мерцбахера; синдром Шегрена-Ларссона; X-сцепленная адренолейкодистрофия; расстройства спектра Зеллвегера (пероксисомальные расстройства).

Отличие болезни Краббе от этих расстройств может быть затруднено, хотя окончательный диагноз можно поставить на основании результатов целевого метаболического анализа и/или молекулярно-генетического тестирования [2, 22, 27].

В настоящее время для пациентов с болезнью Краббе при наличии симптомов единственно возможным является поддерживающая терапия, направленная на снижение гипервозбудимости и спастичности [2]. Трансплантация гемопоэтических стволовых

клеток эффективна только при её проведении в предсимптомную стадию болезни [34, 35]. При этом трансплантация стволовых клеток требует миелосупрессивной терапии и связана с риском развития осложнений. Кроме того, отсроченная выгода от этого вмешательства не установлена [36, 37].

Проводится поиск веществ, которые могли бы служить активаторами остаточной ферментативной активности GALC [38, 39].

Новорождённые дети, поражённые болезнью Краббе, как правило, умирают не дожив до двух лет. Если же манифестация заболевания начинается позже, то продолжительность жизни существенно возрастает [16].

Поскольку диагностика болезни Краббе представляет сложную задачу, в качестве иллюстрации приведём клиническое наблюдение, в котором заболевание длительное время не было распознано.

Клиническое наблюдение. Ребёнок В., 1 года 3 мес, женского пола, в семье единственный. Родилась от первой беременности, протекавшей на фоне хронической гипоксии плода, ОРВИ на второй неделе беременности, срочных родов путем операции кесарева сечения ввиду слабости родовой деятельности и подозрения на внутриутробную инфекцию (зелёные околоплодные воды). Отмечалось однократное тугое обвитие пуповиной вокруг шеи, асфиксия плода. Вес при рождении 3450 г, рост 52 см, по шкале Апгар 7/7 баллов. В роддоме вакцинирована БЦЖ-М. Наследственность по хронической патологии не отягощена. Брак родителей неродственный. Аллергологический анамнез отсутствовал. В периоде адаптации отмечалась выраженная желтуха новорождённого (уровень билирубина достигал 340 ммоль/л), в связи с чем ребёнку проводилась фототерапия в стационарных условиях.

После выписки из стационара у ребёнка стала постепенно нарастать неврологическая симптоматика в виде беспокойства, гипертонуса мышц конечностей, плохой фиксации взгляда. Данные симптомы были расценены как последствия ишемически-гипоксического поражения ЦНС, девочка наблюдалась амбулаторно неврологом.

В дальнейшем в возрасте 3 мес 9 дней у ребёнка появился жидкий, водянистый стул до 6 раз в сутки на фоне лихорадки до 38,0 °С. Беспокойство периодически сменялось вялостью. С подозрением на острую кишечную инфекцию девочка была госпитализирована в детское инфекционное отделение ГАУЗ «Энгельсская городская больница № 2».

В стационаре состояние было расценено как тяжёлое за счёт симптомов интоксикации и неврологической симптоматики. Отмечалась умеренная гиперемия зева. Рвота отсутствовала, сосала самостоятельно, однако, физиологические рефлексы быстро истощались, отмечался повышенный мышечный тонус, менингеальные знаки были сомнительными (вязкость затылочных мышц).

В стационаре было проведено обследование. Исследование спинномозговой жидкости: белка 0,66 г/л, цитоз до 5 клеток, реакция Панди (++++). Общий анализ крови: эритроцитов $2,53 \times 10^{12}/л$, гемоглобина 75 г/л, лейкоцитов $10,5 \times 10^9/л$, нейтрофилов палочкоя-

Таблица 1

Серологические маркёры герпесвирусных инфекций

| | Ig M, МЕ/мл | Ig G, МЕ/мл |
|-----------------------|-------------------------|-------------------------|
| Вирус герпеса I типа | результат отрицательный | результат отрицательный |
| Вирус герпеса II типа | результат отрицательный | 3,024 |
| Цитомегаловирус | 2,73 | 1,476 |

Таблица 2

Обнаружение ДНК различных видов герпесвирусов методом ПЦР

| | Ликвор | Кровь |
|------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Вирус простого герпеса | результат отрицательный | результат отрицательный |
| Цитомегаловирус | результат отрицательный | результат отрицательный |
| Вирус Эпштейна–Барр | результат отрицательный | результат отрицательный |

дерных 1%, сегментоядерных 38%, эозинофилов 2%, лимфоцитов 49%, моноцитов 10%, СОЭ 17 мм/ч. Кал на ротавирусы – тест положительный. Баканализ кала – результат отрицательный. Проводилась диагностика герпесвирусных инфекций, результаты представлены в табл. 1.

На нейросонограмме зафиксированы признаки асимметрии боковых желудочков, диффузные изменения ткани зрительных бугров и подкорковых ядер, ретроцеребеллярная арахноидальная киста.

На основании клинико-параклинических данных был сформулирован диагноз:

Основной: цитомегаловирусная инфекция, энцефалит (?).

Сочетанный: ротавирусный гастроэнтерит, период реконвалесценции.

Фон: Перинатальная энцефалопатия, синдром тонусных нарушений. Заместительная гидроцефалия. Атрофия вещества головного мозга. Ретроцеребеллярная арахноидальная киста.

Осложнение: инфекционно-токсическая анемия, тяжелая форма.

В течение 3 нед проводилось следующее лечение, вводились: с целью дезинтоксикации раствор Регидрона, Неосмектин per os; глюкозо-солевые растворы 3:1 внутривенно; с противовирусной целью Виролекс внутривенно, Виферон ректально; антибактериальные препараты (последовательные курсы Цефатрина, Сульперазона, Меропенема внутривенно); с противогрибковой целью Флюконазол внутрь; с иммуномодулирующей целью Иммуновенин внутривенно; с заместительной целью гемотрансфузия эритроцитарной массы; с целью седации Элзепам внутривенно струйно; с метаболической целью Актовегин внутримышечно; с ноотропной целью (Фенибут внутрь, Кортексин внутримышечно), сопроводительная терапия (Линекс, Панкреатин per os; Дексаметазон, Фу-

росемид внутривенно; Супрастин per os).

На фоне проводимого лечения состояние ребёнка оставалось тяжёлым за счёт интоксикации, неврологической симптоматики, катаральных симптомов со стороны верхних дыхательных путей, дыхательной недостаточности I степени, в связи с чем девочку в возрасте 4 мес для дальнейшего лечения перевели в ГУЗ «Саратовская областная детская инфекционная клиническая больница им. Н.Р. Иванова» (СОДИКБ), где ребёнок находился еще в течение месяца.

При переводе в СОДИКБ состояние ребёнка оставалось тяжёлым за счёт неврологической симптоматики, ДН I степени, симптомов интоксикации, катаральных симптомов со стороны верхних дыхательных путей. Сознание было угнетено до сопора, отсутствовали сосательный рефлекс, фиксация взгляда, наблюдался спастический тетрапарез.

Результаты обследования, проведённого на данном этапе, установили следующее: в спинномозговой жидкости белка 1,0 г/л, цитоз до 18 клеток, реакция Панди (++++). В ОАК эритроцитов $4,12 \times 10^{12}/л$, гемоглобина 128 г/л, лейкоцитов $6,1 \times 10^9/л$, нейтрофилов палочкоядерных 2%, сегментоядерных 39%, эозинофилов 6%, лимфоцитов 49%, моноцитов 4%, СОЭ 10мм/ч. Баканализ кала – результат отрицательный. Мазок из зева на энтеровирусы методом ПЦР – отрицательный результат. Кровь на антитела к вирусам гриппа, ротавирусам – отрицательный результат. В мокроте на флору выделены *St. aureus* 2×10^9 и грибы рода *Candida* 1×10^7 . Проводилась дополнительная диагностика герпесвирусных инфекций, результаты представлены в таблице 2.

На НСГ признаки асимметрии боковых желудочков, диффузных изменений ткани зрительных бугров и подкорковых ядер. При рентгенографии органов грудной полости признаки двусторонней пневмонии, тимомегалия I степени.

Диагноз на этапе СОДИКБ:

Основной: цитомегаловирусный энцефалит в крайне тяжёлой форме, спастический тетрапарез.

Сопутствующий: внебольничная двусторонняя очагово-сливная пневмония (справа $S_{1,3}$, слева S_3) смешанной этиологии (*St. Aureus* 2×10^9 и грибы рода *Candida* 1×10^7), острое течение, среднетяжёлая форма, неосложненная.

Фон: задержка психомоторного развития. Перинатальная энцефалопатия, синдром тонусных нарушений. Ретроцеребеллярная арахноидальная киста. Тимомегалия I степени.

Осложнения: анемия инфекционно-токсическая лёгкой степени. Церебральная атрофия вещества головного мозга. Внутренняя компенсированная гидроцефалия.

Лечение на этапе СОДИКБ: с противовирусной целью вводились Виферон, Генферон ректально, с антибактериальной целью – Ванкомицин внутривенно, Бакперазон внутрь; с противогрибковой целью – Флуконазол внутрь; с иммуномодулирующей целью – Октагам, Ронколейкин внутривенно № 3; с целью восстановления мукоцилиарного клиренса и проходимости дыхательных путей – Амбробене внутрь, ингаляции Беродуала и Буденита. Ноотропная терапия включала Церетон внутримышечно и Фенибут внутрь; для улучшения мозгового кровообращения вводился Винпоцетин внутривенно, затем внутрь; с метаболической целью – Цитофлавин внутривенно; использовалась сопроводительная вспомогательная терапия (Диакарб, витамины группы В, Креон, Энтерол, Аципол, бифидумбактерин, массаж № 4).

На фоне проводимой терапии купировались симптомы интоксикации, катаральные проявления, несколько уменьшилась неврологическая симптоматика (ребенок стал менее возбудим, начал самостоятельно сосать из рожка, появились активные движения в правых конечностях, в связи с чем стала самостоятельно переворачиваться на левый бок). Однако продолжал сохраняться привычный поворот головы влево, парез левых конечностей, больше выраженный в руке. Девочку в среднетяжёлом состоянии в возрасте 4 мес 3 нед для дальнейшего обследования и лечения перевели в неврологическое отделение ГУЗ «Саратовская областная детская клиническая больница» (СОДКБ), где она находилась около 3 нед.

При поступлении в СОДКБ состояние расценивалось как тяжёлое за счет основного заболевания: негативная реакция на осмотр, поза “фехтовальщика” (вытяжение правой руки и левой ноги), приступы непроизвольных поворотов головы в разные стороны (до 3- 4-х раз в сут). Голова округлая, большой родничок $2,0 \times 2,0$ см, не напряжён. Взгляд не фиксировала. Реакция на звук была сохранена. Мышечная сила снижена. Объем пассивных движений не ограничен. Мышечный тонус повышен, изменён по пирамидному типу в правых конечностях, в левых – дистоничен. Аускультативно дыхание жёсткое, хрипов не было.

В стационаре проведено дополнительное обследование. При НСГ выявлены выраженные диффузные изменения паренхимы головного мозга, базальных ядер и таламуса; умеренная дилатация межполушар-

ной щели; асимметричная дилатация боковых желудочков (справа лёгкая, слева умеренная); умеренная дилатация 3 желудочка. При КТ головного мозга зафиксированы признаки подкорковой субатрофии, исход нейроинфекции, гидроцефальный синдром. На ЭЭГ с нагрузочными пробами обнаружены признаки генерализованной эпилептиформной активности в виде регистрации частых эпилептиформных “острая-медленная волна”, диффузная медленноволновая активность на фоне выраженных общемозговых изменений биоритмики головного мозга.

Диагноз на этапе СОДКБ:

Основной: цитомегаловирусная инфекция. Последствия перенесённого цитомегаловирусного энцефалита, крайне тяжёлой формы, спастический левосторонний гемипарез (улучшение). Церебральная атрофия вещества головного мозга. Внутренняя компенсированная гидроцефалия. Симптоматическая эпилепсия, генерализованная форма.

Конкурирующий: внебольничная двусторонняя очагово-сливная пневмония ($S_{1,3}$ справа и S_3 слева), период реконвалесценции. Бронхообструктивный синдром, ДН 0-I степени.

Осложнения: Задержка психомоторного развития.

На фоне лечения в СОДКБ отмечалось некоторое улучшение в состоянии ребёнка: девочка стала спокойнее, приступы судорог в виде потягивания рук возникали реже, протекали легче, улучшились сон и мышечный тонус. Выписана из стационара для амбулаторного наблюдения.

В возрасте 6 мес ввиду отсутствия положительной динамики в неврологическом статусе ребёнок был направлен в психоневрологическое отделение раннего возраста ГУЗ «Российская детская клиническая больница» г. Москвы, где был проведён генетический поиск патогенных вариантов, ассоциированных с наследственными формами лейкодистрофий, болезнью Краббе, а также с другими наследственными заболеваниями со сходными фенотипическими проявлениями. Выявлены: патогенный (SM062751) вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 7 гена *GALC* (*chr14:88442796G>A*), приводящий к появлению сайта преждевременной терминации трансляции в 220 кодоне (p.Arg220Ter, NM_000153.3), в гетерозиготном состоянии и ранее не описанный вариант нуклеотидной последовательности, изменяющий канонический акцепторный сайт сплайсинга в гене *GALC* (*chr14:88401223C>G*), с.1912-1G>C, (NM_000153.3) в гетерозиготном состоянии. Мутации в гене *GALC* в гомозиготном и компаунд-гетерозиготном состоянии описаны у пациентов с болезнью Краббе (OMIM:245200).

По совокупности сведений данные варианты нуклеотидной последовательности были расценены как патогенные, являющиеся наиболее вероятной причиной имеющегося состояния ребёнка.

Установлен диагноз: дегенеративное заболевание нервной системы (глобально-клеточная лейкодистрофия Краббе). Спастический тетрапарез. Бульбарно-псевдобульбарный синдром. Гиперкинетический синдром. Симптоматическая эпилепсия. Нарушение психомоторного развития. Частичная атрофия зрительных нервов. Расходящееся косоглазие.

После верификации диагноза и возвращения в СОДКБ были повторно проведены МРТ и КТ головного мозга. Результатам данных исследований показали, что на фоне заболевания продолжали нарастать признаки атрофии вещества головного мозга с формированием вторичной гидроцефалии.

В возрасте 7 мес было проведено шунтирование. Состояние ребёнка до настоящего времени остается стабильно тяжёлым. Ребёнок получает поддерживающую терапию.

Данный пример свидетельствует о том, что диагностика болезни Краббе даже для опытного врача представляет сложную задачу. Диагностический поиск может быть длительным. Несмотря на редкость заболевания, наличие грубых проявлений неврологической симптоматики у детей на первом году жизни диктует необходимость дифференциальной диагностики с болезнью Краббе.

ЛИТЕРАТУРА

- Gelinas J., Liao P., Lehman A., Stockler S., Sirrs S. Child Neurology: Krabbe disease: a potentially treatable white matter disorder. *Neurology*. 2012; 79(19): e170-2. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182735c8b.
- Wenger D.A. Krabbe disease. GeneReviews. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1238/> (accessed 14 December 2011).
- Turgeon C.T., Orsini J.J., Sanders K.A., Magera M.J., Langan T.J., Escobar M.L., et al. Measurement of psychosine in dried blood spots – a possible improvement to newborn screening programs for Krabbe disease. *J Inher Metab Dis*. 2015; 38(5):923-9. doi: 10.1007/s10545-015-9822-z
- Алрой Д., Гарганта Ч., Видершайн Г. Вторичные биохимические и морфологические последствия при лизосомальных болезнях накопления. *Биохимия*. 2014; 79(7): 782-801.
- Luzi P., Rafi M.A., Wenger D.A. Structure and organization of the human galactocerebrosidase (GALC) gene. *Genomics*. 1995; 26(2): 407-9.
- Rafi M.A., Luzi P., Chen Y.Q., Wenger D.A. A large deletion together with a point mutation in the GALC gene is a common mutant allele in patients with infantile Krabbe disease. *Hum Mol Genet*. 1995; 4(8): 1285-9.
- Wenger D.A., Rafi M.A., Luzi P., Datto J., Costantino-Ceccarini E. Krabbe disease: genetic aspects and progress toward therapy. *Mol Genet Metab*. 2000; 70(1): 1-9. doi: 10.1006/mgme.2000.2990
- Kleijer W.J., Keulemans J.L., van der Kraan M., Geilen G.G., van der Helm R.M., Rafi M.A., et al. Prevalent mutations in the GALC gene of patients with Krabbe disease of Dutch and other European origin. *J Inher Metab Dis*. 1997; 20(4): 587-94.
- Orsini J.J., Kay D.M., Saavedra-Matiz C.A., Wenger D.A., Duffner P.K., Erbe R.W., et al. Newborn screening for Krabbe disease in New York State: the first eight years' experience. *Genet Med*. 2016; 18(3): 239-48. doi: 10.1038/gim.2015.211.
- De Gasperi R., Gama Sosa M.A., Sartorato E.L., Battistini S., MacFarlane H., Gusella J.F., et al. Molecular heterogeneity of late-onset forms of globoid-cell leukodystrophy. *Am J Hum Genet*. 1996; 59(6): 1233-42.
- Wenger D.A., Rafi M.A., Luzi P. Molecular genetics of Krabbe disease (globoid cell leukodystrophy): diagnostic and clinical implications. *Hum Mutat*. 1997; 10(4): 268-79. doi: 10.1002/(SICI)1098-1004(1997)10:4<268::AID-HUMU2>3.0.CO;2-D
- Duffner P.K., Barczykowski A., Jalal K., Yan L., Kay D.M., Carter R.L. Early infantile Krabbe disease: results of the World-Wide Krabbe Registry. *Pediatr Neurol*. 2011; 45(3): 141-8. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2011.05.007.
- Duffner P.K., Jalal K., Carter R.L. The Hunter's Hope Krabbe family database. *Pediatr Neurol*. 2009; 40(1): 13-8. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2008.08.011.
- Marks H.G., Scavina M.T., Kolodny E.H., Palmieri M., Childs J. Krabbe's disease presenting as a peripheral neuropathy. *Muscle Nerve*. 1997; 20(8): 1024-8.
- Dunn H.G., Lake B.D., Dolman C.L., Wilson J. The neuropathy of Krabbe's infantile cerebral sclerosis (globoid cell leukodystrophy). *Brain*. 1969; 92(2): 329-44.
- Barczykowsk A.L., Foss A.H., Duffner P.K., Yan L., Carter R.L. Death rates in the U.S. due to Krabbe disease and related leukodystrophy and lysosomal storage diseases. *Am J Med Genet A*. 2012; 158A(11): 2835-42. doi: 10.1002/ajmg.a.35624.
- Kolodny E.H., Raghavan S., Krivit W. Late-onset Krabbe disease (globoid cell leukodystrophy): clinical and biochemical features of 15 cases. *Dev Neurosci*. 1991; 13(4-5): 232-9. doi: 10.1159/000112166
- Ткачева Н.В., Сопрунова И.В., Белопасов В.В., Казмирчук О.Н., Цоцонава Ж.М. Лейкодистрофия Краббе (наблюдение из практики). *Астраханский медицинский журнал*. 2014; 9(2): 141-4.
- Серков С.В., Пронин И.Н., Корниенко В.Н. Современная МРТ-визуализация наследственных лейкоэнцефалопатий. *Лучевая диагностика и терапия*. 2013; 1(4): 21-35
- Abdelhalim A.N., Alberico R.A., Barczykowski A.L., Duffner P.K. Patterns of magnetic resonance imaging abnormalities in symptomatic patients with Krabbe disease correspond to phenotype. *Pediatr Neurol*. 2014; 50(2): 127-34. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.10.001.
- Loes D.J., Peters C., Krivit W. Globoid cell leukodystrophy: distinguishing early-onset from late-onset disease using a brain MR imaging scoring method. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1999; 20(2): 316-23.
- Schiffmann R., van der Knaap M.S. Invited article: an MRI-based approach to the diagnosis of white matter disorders. *Neurology*. 2009 Feb; 72(8): 750-9. doi: 10.1212/01.wnl.0000343049.00540.c8.
- Sehgal R., Sharma S., Sankhyam N., Kumar A., Gulati S. Selective corticospinal tract involvement in late-onset Krabbe disease. *Neurology*. 2011; 77(3): e20. doi: 10.1212/WNL.0b013e318225aaf5.
- Miller R.G., Gutmann L., Lewis R.A., Sumner A.J. Acquired versus familial demyelinating neuropathies in children. *Muscle Nerve*. 1985; 8(3): 205-10. doi: 10.1002/mus.880080305
- Husain A.M., Altuwajri M., Aldosari M. Krabbe disease: neurophysiologic studies and MRI correlations. *Neurology*. 2004; 63(4): 617-20.
- Siddiqi Z.A., Sanders D.B., Massey J.M. Peripheral neuropathy in Krabbe disease: electrodiagnostic findings. *Neurology*. 2006; 67(2): 263-7. doi: 10.1212/01.wnl.0000230153.34613.84
- Захарова Е.Ю., Ижевская В.Л., Байдакова Г.В., Иванова Т.А., Чумакова О.В., Куцев С.И. Массовый скрининг на наследственные болезни: ключевые вопросы. *Медицинская генетика*. 2017; 16(10): 3-13.
- Li Y., Brockmann K., Turecek F., Scott C.R., Gelb M.H. Tandem mass spectrometry for the direct assay of enzymes in dried blood spots: application to newborn screening for Krabbe disease. *Clin Chem*. 2004; 50(3): 638-40. doi: 10.1373/clinchem.2003.028381
- Duffner P.K., Caggana M., Orsini J.J., Wenger D.A., Patterson M.C., Crosley C.J., et al. Newborn screening for Krabbe disease: the New York State model. *Pediatr Neurol*. 2009; 40(4): 245-52; discussion 253-5. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2008.11.010.
- Steiner R.D. Commentary on "Newborn screening for Krabbe Disease: the New York state model" and "the long-term outcomes of presymptomatic infants transplanted for Krabbe disease. A report of the workshop held on July 11 and 12, 2008, Holiday Valley, New York". *Genet Med*. 2009; 11(6): 411-3. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181a7e910.
- Wasserstein M.P., Andriola M., Arnold G., Aron A., Duffner P., Erbe R.W., et al. Clinical outcomes of children with abnormal newborn screening results for Krabbe disease in New York State. *Genet Med*. 2016; 18(12): 1235-1243. doi: 10.1038/gim.2016.35.
- Dimmock D.P. Should states adopt newborn screening for early infantile Krabbe disease? *Genet Med*. 2016; 18(3): 217-20. doi: 10.1038/gim.2016.6.
- Carter R.L., Wrabetz L., Jalal K., Orsini J.J., Barczykowski A.L., Matern D., et al. Can psychosine and galactocerebrosidase activity predict early-infantile Krabbe's disease presymptomatically? *J Neurosci Res*. 2016; 94(11): 1084-93. doi: 10.1002/jnr.23793.
- Krivit W., Shapiro E.G., Peters C., Wagner J.E., Cornu G., Kurtzberg J., et al. Hematopoietic stem-cell transplantation in globoid-cell leukodystrophy. *N Engl J Med*. 1998; 338(16): 1119-26. doi: 10.1056/NEJM199804163381605
- Escobar M.L., Poe M.D., Provenzale J.M., Richards K.C., Allison J., Wood S., et al. Transplantation of umbilical-cord blood in babies with infantile Krabbe's disease. *N Engl J Med*. 2005; 352(20): 2069-81. doi: 10.1056/NEJMoa042604
- Langan T.J., Barczykowski A.L., Dare J., Pannullo E.C., Muscarella L., Carter R.L. Evidence for improved survival in postsymptomatic stem cell-transplanted patients with Krabbe's disease. *J Neurosci Res*. 2016; 94(11): 1189-94. doi: 10.1002/jnr.23787
- Siddiqi Z.A., Sanders D.B., Massey J.M. Peripheral neuropathy in Krabbe disease: effect of hematopoietic stem cell transplantation. *Neurology*. 2006; 67(2): 268-72. doi: 10.1212/01.wnl.0000230156.01228.33
- Berardi A.S., Pannuzzo G., Graziano A., Costantino-Ceccarini E., Piomboni P., Luddi A. Pharmacological chaperones increase residual β -galactocerebrosidase activity in fibroblasts from Krabbe patients. *Mol Genet Metab*. 2014; 112(4): 294-301. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.05.009
- Helman G., Van Haren K., Bonkowsky J.L., Bernard G., Pizzino A.,

Braverman N., et al. Disease specific therapies in leukodystrophies and leukoencephalopathies. *Mol Genet Metab.* 2015; 114(4): 527-36. doi: 10.1016/j.ymgme.2015.01.014

REFERENCES

- Gelinas J., Liao P., Lehman A., Stockler S., Sirrs S. Child Neurology: Krabbe disease: a potentially treatable white matter disorder. *Neurology.* 2012; 79(19): e170-2. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182735c8b.
- Wenger D.A. Krabbe disease. GeneReviews. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1238/> (accessed 14 December 2011).
- Turgeon C.T., Orsini J.J., Sanders K.A., Magera M.J., Langan T.J., Escobar M.L., et al. Measurement of psychosine in dried blood spots – a possible improvement to newborn screening programs for Krabbe disease. *J Inherit Metab Dis.* 2015; 38(5):923-9. doi: 10.1007/s10545-015-9822-z
- Alroy J., Garganta C., Wiederschain G. Secondary biochemical and morphological consequences in lysosomal storage diseases. *Biochemistry (Mosc).* 2014; 79(7): 619-36. doi: 10.1134/S0006297914070049. (in Russian)
- Luzi P., Rafi M.A., Wenger D.A. Structure and organization of the human galactocerebrosidase (GALC) gene. *Genomics.* 1995; 26(2): 407-9.
- Rafi M.A., Luzi P., Chen Y.Q., Wenger D.A. A large deletion together with a point mutation in the GALC gene is a common mutant allele in patients with infantile Krabbe disease. *Hum Mol Genet.* 1995; 4(8): 1285-9.
- Wenger D.A., Rafi M.A., Luzi P., Datto J., Costantino-Ceccarini E. Krabbe disease: genetic aspects and progress toward therapy. *Mol Genet Metab.* 2000; 70(1): 1-9. doi: 10.1006/mgme.2000.2990
- Kleijer W.J., Keulemans J.L., van der Kraan M., Geilen G.G., van der Helm R.M., Rafi M.A., et al. Prevalent mutations in the GALC gene of patients with Krabbe disease of Dutch and other European origin. *J Inherit Metab Dis.* 1997; 20(4): 587-94.
- Orsini J.J., Kay D.M., Saavedra-Matiz C.A., Wenger D.A., Duffner P.K., Erbe R.W., et al. Newborn screening for Krabbe disease in New York State: the first eight years' experience. *Genet Med.* 2016; 18(3): 239-48. doi: 10.1038/gim.2015.211.
- De Gasperi R., Gama Sosa M.A., Sartorato E.L., Battistini S., MacFarlane H., Gusella J.F., et al. Molecular heterogeneity of late-onset forms of globoid-cell leukodystrophy. *Am J Hum Genet.* 1996; 59(6): 1233-42.
- Wenger D.A., Rafi M.A., Luzi P. Molecular genetics of Krabbe disease (globoid cell leukodystrophy): diagnostic and clinical implications. *Hum Mutat.* 1997; 10(4): 268-79. doi: 10.1002/(SICI)1098-1004(1997)10:4<268::AID-HUMU2>3.0.CO;2-D
- Duffner P.K., Barczykowski A., Jalal K., Yan L., Kay D.M., Carter R.L. Early infantile Krabbe disease: results of the World-Wide Krabbe Registry. *Pediatr Neurol.* 2011; 45(3): 141-8. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2011.05.007.
- Duffner P.K., Jalal K., Carter R.L. The Hunter's Hope Krabbe family database. *Pediatr Neurol.* 2009; 40(1): 13-8. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2008.08.011.
- Marks H.G., Scavina M.T., Kolodny E.H., Palmieri M., Childs J. Krabbe's disease presenting as a peripheral neuropathy. *Muscle Nerve.* 1997; 20(8): 1024-8.
- Dunn H.G., Lake B.D., Dolman C.L., Wilson J. The neuropathy of Krabbe's infantile cerebral sclerosis (globoid cell leukodystrophy). *Brain.* 1969; 92(2): 329-44.
- Barczykowski A.L., Foss A.H., Duffner P.K., Yan L., Carter R.L. Death rates in the U.S. due to Krabbe disease and related leukodystrophy and lysosomal storage diseases. *Am J Med Genet A.* 2012; 158A(11): 2835-42. doi: 10.1002/ajmg.a.35624.
- Kolodny E.H., Raghavan S., Krivit W. Late-onset Krabbe disease (globoid cell leukodystrophy): clinical and biochemical features of 15 cases. *Dev Neurosci.* 1991; 13(4-5): 232-9. doi: 10.1159/000112166
- Tkacheva N.V., Soprunova I.V., Belopasov V.V., Kazmirchuk O.N., Tsotsanova Zh.M. Krabbe disease (case report). *Astrakhan Medical Journal.* 2014; 9(2): 141-4. (in Russian)
- Serkov S.V., Pronin I.N., Kornienko V.N. Contemporary MRI visualization of hereditary leukoencephalopathies. *Diagnostic radiology and radiotherapy.* 2013; 1(4): 21-35. (in Russian)
- Abdelhalim A.N., Alberico R.A., Barczykowski A.L., Duffner P.K. Patterns of magnetic resonance imaging abnormalities in symptomatic patients with Krabbe disease correspond to phenotype. *Pediatr Neurol.* 2014; 50(2): 127-34. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.10.001.
- Loes D.J., Peters C., Krivit W. Globoid cell leukodystrophy: distinguishing early-onset from late-onset disease using a brain MR imaging scoring method. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1999; 20(2): 316-23.
- Schiffmann R., van der Knaap M.S. Invited article: an MRI-based approach to the diagnosis of white matter disorders. *Neurology.* 2009 Feb; 72(8): 750-9. doi: 10.1212/01.wnl.0000343049.00540.c8.
- Sehgal R., Sharma S., Sankhyan N., Kumar A., Gulati S. Selective corticospinal tract involvement in late-onset Krabbe disease. *Neurology.* 2011; 77(3): e20. doi: 10.1212/WNL.0b013e318225aaf5.
- Miller R.G., Gutmann L., Lewis R.A., Sumner A.J. Acquired versus familial demyelinating neuropathies in children. *Muscle Nerve.* 1985; 8(3): 205-10. doi: 10.1002/mus.880080305
- Husain A.M., Altuwajri M., Aldosari M. Krabbe disease: neurophysiologic studies and MRI correlations. *Neurology.* 2004; 63(4): 617-20.
- Siddiqi Z.A., Sanders D.B., Massey J.M. Peripheral neuropathy in Krabbe disease: electrodiagnostic findings. *Neurology.* 2006; 67(2): 263-7. doi: 10.1212/01.wnl.0000230153.34613.84
- Zakharova E.Yu., Izhevskaya V.L., Baydakova G.V., Ivanova T.A., Chumakova O.V., Kutsev S.I. Newborn screening for inherited metabolic diseases: key issues. *Medical Genetics.* 2017; 16(10): 3-13. (in Russian)
- Li Y., Brockmann K., Turecek F., Scott C.R., Gelb M.H. Tandem mass spectrometry for the direct assay of enzymes in dried blood spots: application to newborn screening for Krabbe disease. *Clin Chem.* 2004; 50(3): 638-40. doi: 10.1373/clinchem.2003.028381
- Duffner P.K., Caggana M., Orsini J.J., Wenger D.A., Patterson M.C., Crosley C.J., et al. Newborn screening for Krabbe disease: the New York State model. *Pediatr Neurol.* 2009; 40(4): 245-52; discussion 253-5. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2008.11.010.
- Steiner R.D. Commentary on: "Newborn screening for Krabbe Disease: the New York state model" and "the long-term outcomes of presymptomatic infants transplanted for Krabbe disease. A report of the workshop held on July 11 and 12, 2008, Holiday Valley, New York". *Genet Med.* 2009; 11(6): 411-3. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181a7e910.
- Wasserstein M.P., Andriola M., Arnold G., Aron A., Duffner P., Erbe R.W., et al. Clinical outcomes of children with abnormal newborn screening results for Krabbe disease in New York State. *Genet Med.* 2016; 18(12): 1235-1243. doi: 10.1038/gim.2016.35.
- Dimmock D.P. Should states adopt newborn screening for early infantile Krabbe disease? *Genet Med.* 2016; 18(3): 217-20. doi: 10.1038/gim.2016.6.
- Carter R.L., Wrabetz L., Jalal K., Orsini J.J., Barczykowski A.L., Matern D., et al. Can psychosine and galactocerebrosidase activity predict early-infantile Krabbe's disease presymptomatically? *J Neurosci Res.* 2016; 94(11): 1084-93. doi: 10.1002/jnr.23793.
- Krivit W., Shapiro E.G., Peters C., Wagner J.E., Cornu G., Kurtzberg J., et al. Hematopoietic stem-cell transplantation in globoid-cell leukodystrophy. *N Engl J Med.* 1998; 338(16): 1119-26. doi: 10.1056/NEJM199804163381605
- Escobar M.L., Poe M.D., Provenzale J.M., Richards K.C., Allison J., Wood S., et al. Transplantation of umbilical-cord blood in babies with infantile Krabbe's disease. *N Engl J Med.* 2005; 352(20): 2069-81. doi: 10.1056/NEJMoa042604
- Langan T.J., Barczykowski A.L., Dare J., Pannullo E.C., Muscarella L., Carter R.L. Evidence for improved survival in postsymptomatic stem cell-transplanted patients with Krabbe's disease. *J Neurosci Res.* 2016; 94(11): 1189-94. doi: 10.1002/jnr.23787
- Siddiqi Z.A., Sanders D.B., Massey J.M. Peripheral neuropathy in Krabbe disease: effect of hematopoietic stem cell transplantation. *Neurology.* 2006; 67(2): 268-72. doi: 10.1212/01.wnl.0000230156.01228.33
- Berardi A.S., Pannuzzo G., Graziano A., Costantino-Ceccarini E., Piomboni P., Luddi A. Pharmacological chaperones increase residual β -galactocerebrosidase activity in fibroblasts from Krabbe patients. *Mol Genet Metab.* 2014; 112(4): 294-301. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.05.009
- Helman G., Van Haren K., Bonkowsky J.L., Bernard G., Pizzino A., Braverman N., et al. Disease specific therapies in leukodystrophies and leukoencephalopathies. *Mol Genet Metab.* 2015; 114(4): 527-36. doi: 10.1016/j.ymgme.2015.01.014.

Поступила 16.03.2018
Принята в печать 04.04.2018

Сведения об авторах:

Зрячки Николай Иванович, доктор мед. наук, проф., зав. каф. педиатрии ИДПО ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, E-mail: nizryach@yandex.ru; **Кузнецова Марина Анатольевна**, канд. мед. наук, ассистент каф. педиатрии ИДПО ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, E-mail: kma1961@yandex.ru; **Рядченко Анастасия Владимировна**, зам. гл. врача по КЭР ГУЗ «Энгельская городская детская поликлиника № 1» г. Энгельс.