



Лихачев С.А.¹, Левшук О.Н.¹✉, Талабаев М.В.¹, Миронец Е.В.¹, Куликова С.Л.¹, Лазарева Н.Ю.¹, Дмитриев В.В.², Козич П.В.¹, Кабиров Д.А.¹, Шпакевич В.П.¹, Кабирова Н.А.¹

¹ Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь

Непрямая реваскуляризация при множественных инфарктах головного мозга у ребенка со стенозом обеих средних мозговых артерий с иммунокостной дисплазией Шимке. Клинический случай

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Левшук О.Н., Лазарева Н.Ю. – концепция и дизайн исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи; Куликова С.Л., Лихачев С.А. – научное руководство, редактирование статьи; Талабаев М.В., Миронец Е.В., Козич П.В., Кабиров Д.А., Шпакевич В.П., Кабирова Н.А. – принимали участие в лечении пациента; Дмитриев В.В. – выполнял гематологическое исследование.

Информированное согласие. Авторы получили информированное согласие законных представителей пациента.

Подана: 21.09.2022

Принята: 29.09.2022

Контакты: olga.levshuk@mail.ru

Резюме

Иммунокостная дисплазия Шимке (ИКДШ) – это аутосомно-рецессивное мультисистемное заболевание, включающее дефекты клеточного иммунитета, спондилоэпифизарную дисплазию с задержкой роста, стероидрезистентный фокально-сегментарный гломерулосклероз, цереброваскулярную патологию (B.S. Lipska-Ziętkiewicz, J. Gellermann, O. Boyer et al., 2017).

В статье представлено описание клинического случая ИКДШ у ребенка 13 лет, у которого развились множественные инфаркты мозга (ИМ) и повторные транзиторные ишемические атаки (ТИА) в левом каротидном бассейне на фоне прогрессирующего стеноза обеих средних мозговых артерий (СМА), больше левой. Диагноз ИКДШ подтвержден генетически: выявлены компауд-гетерозиготные мутации в 15-м и 17-м экзонах гена SMARCA1. Как проявление основного заболевания у пациента имеются хроническая почечная недостаточность, терминальная стадия (исход фокально-сегментарного гломерулосклероза); вторичная артериальная гипертензия; спондилоэпифизарная дисплазия; лицевые дисморфии и задержка физического развития.

Пероральный прием антиагрегантов и антикоагулянтов не был эффективен в качестве вторичной профилактики повторных ИМ и ТИА, в связи с чем пациенту была выполнена операция – не прямая реваскуляризация (инверсия твердой мозговой оболочки слева). Период катамнестического наблюдения составил 6 месяцев. Повторных ТИА и ИМ в указанный период не наблюдалось.



ИКДШ с развитием множественных ИМ и ТИА на фоне стеноза обеих СМА является крайне редким заболеванием, и это первый клинический случай, описанный в русскоязычной литературе. На сегодняшний день не существует клинических рекомендаций по лечению ИМ, ассоциированного с болезнью Шимке, у пациентов детского возраста, что говорит о необходимости дальнейшего изучения этой проблемы. Описанное наблюдение позволяет предположить, что метод непрямой реваскуляризации может быть эффективным в профилактике нарушений мозгового кровообращения у пациентов с ИКДШ и прогрессирующей цереброваскулярной патологией. Требуется дальнейшее катамнестическое наблюдение за пациентом и накопление данных по использованию указанного метода.

Ключевые слова: непрямая реваскуляризация, стеноз обеих СМА, иммуноостная дисплазия Шимке, инфаркт мозга, дети

Likhachev S.¹, Levshuk O.¹✉, Talabaev M.¹, Mironets E.¹, Kulikova S.¹, Lazareva N.¹, Dmitriev V.², Kozich P.¹, Kabirov D.¹, Shpakevich V.¹, Kabirova N.¹

¹ Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

² Republican Scientific and Practical Center of Children's Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

Indirect Revascularization in Multiple Cerebral Infarctions in a Child with Stenosis of Both Middle Cerebral Arteries Associated with Schimke Immuno-Osseous Dysplasia: A Case Report

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Levshuk O., Lazareva N. – study concept and design, review of publications on the topic, text writing; Kulikova S., Likhachev S. – scientific supervision, article editing; Talabaev M., Mironets E., Kozich P., Kabirov D., Shpakevich V., Kabirova N. – participation in patient management; Dmitriev V. – performed hematologic study.

Informed consent. The authors obtained the informed consent of the patient's legal representatives.

Submitted: 21.09.2022

Accepted: 29.09.2022

Contacts: olga.levshuk@mail.ru

Abstract

Schimke immuno-osseous dysplasia (SIOD) is an autosomal recessive multisystem disorder that includes cellular immunity defects, spondyloepiphyseal dysplasia with growth retardation, steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis, and cerebrovascular pathology (B.S. Lipska-Ziętkiewicz, J. Gellermann, O. Boyer, et al., 2017).

This article describes a clinical case of SIOD in a 13-year-old child who developed multiple cerebral infarctions (CI) and recurrent transient ischemic attacks (TIAs) in the left carotid system against the background of progressive stenosis of both middle cerebral arteries (MCA), mostly of the left one. SIOD has been genetically confirmed – compound heterozygous mutations have been detected in the 15th and 17th exons of the SMARCA1 gene.

SIOD was genetically confirmed: compound heterozygous mutations in exons 15 and 17 of the SMARCAL1 gene were revealed. As manifestations of the underlying disease, the patient presents chronic renal failure in the terminal stage (outcome of focal segmental glomerular sclerosis), secondary arterial hypertension, spondylo-epiphyseal dysplasia, facial dysmorphias, and delayed physical development.

Oral administration of antiplatelet agents and anticoagulants was not effective as secondary prevention of recurrent CI and TIA, therefore, the patient underwent surgery of indirect revascularization (dura mater inversion on the left). The follow-up period lasted for 6 months. No recurrent TIAs and CIs were observed during this period.

SIOD with multiple CIs and TIAs against the background of stenosis of both MCAs is an extremely rare condition, and this is the first clinical case described in the Russian-language literature. To this date, there are no clinical guidelines for management of CI associated with Schimke disease in pediatric patients; this indicates the need for further study of this problem.

The described observational study suggests that indirect revascularization may be effective in preventing cerebrovascular events in patients with SIOD and progressive cerebrovascular pathology. Further follow-up of the patient and accumulation of data regarding the use of this method are required.

Keywords: indirect revascularization, stenosis of both MCA, Schimke immuno-osseous dysplasia, cerebral infarction, children

■ ВВЕДЕНИЕ

Иммунокистозная дисплазия Шимке (ИКДШ) – это аутосомно-рецессивное мульти-системное заболевание, включающее дефекты клеточного иммунитета, спондило-эпифизарную дисплазию с задержкой роста, стероидрезистентный фокально-сегментарный гломерулосклероз, цереброваскулярную патологию. ИКДШ относится к орфанным заболеваниям, его распространенность составляет 1 случай на 1 000 000–3 000 000 населения [3–5]. Заболевание вызвано биаллельными мутациями в гене SMARCAL1. Этот ген кодирует специфический АТФ-зависимый А-подобный белок ремоделирования хроматина из семейства SWI2/SNF2 протеинов [6–8]. Ген расположен на хромосоме 2q34-q36 и состоит из 18 экзонов. Все экзоны гена, кроме 1 и 2, участвуют в кодировании белка. Мутации в гене SMARCAL1 ассоциированы с нарушением структуры SNF2-белка, необходимого для регуляции репликации ДНК, транскрипции РНК [5, 9, 10]. Точные клеточные механизмы формирования специфического фенотипа ИКДШ, представленного изменениями в костях, почках и иммунной системе, до конца не изучены [4].

По тяжести состояния пациентов с иммунокистозной дисплазией Шимке разделяют на пациентов с младенческой, или тяжелой, формой с ранним дебютом и ювенильной, или легкой, формой с более поздним началом [11]. Тяжелые формы характеризуются задержкой внутриутробного развития, низкорослостью после рождения, нарушением функции почек, гематологическими и иммунологическими нарушениями,



гипотиреозом, цереброваскулярными расстройствами и часто смертью в течение первых 15 лет жизни вследствие терминальной почечной недостаточности и обширных множественных инфарктов мозга. Легкая форма обычно проявляется задержкой роста и нарушением функции почек в возрасте от 8 до 12 лет без рецидивирующих инфекций или цереброваскулярных расстройств [11–13].

Диагностика основывается на характерных клинических и рентгенографических данных, подтверждается молекулярно-генетическим анализом одного гена или мультигенной панели, когда клинических данных недостаточно, и редко полным секвенированием экзона [3, 13, 14].

Клинические проявления

Характерными внешними чертами пациентов с иммунокостной дисплазией Шимке являются низкий рост, короткая шея, диспропорциональное короткое туловище, поясничный лордоз, длинные верхние конечности, выступающий живот, широкая переносица на треугольном лице. Многие имеют микродентию, гиподентию, неправильной формы постоянные моляры, иногда – пигментные пятна, преимущественно на туловище. Диспропорциональная короткая фигура – отличительный признак иммунокостной дисплазии Шимке [3, 12, 13].

Нефрологические нарушения отмечаются у всех пациентов. Время от диагностики протеинурии до диализа или трансплантации почки занимает от 9 месяцев до 11 лет [3, 5, 13]. Клинически – это нефротический синдром, морфологически – в большинстве случаев фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) [3, 5, 12].

У большинства пациентов с ИКДШ выявляются гематологические нарушения: лимфопения (эпизодическая или постоянная) в сочетании с нейтропенией, анемией или тромбоцитопенией [12, 13]. Анемия часто рефрактерна к лечению эритропоэтинами и не разрешается после трансплантации почки, что требует регулярных гемотрансфузий. Описано также развитие тромбоцитопении после трансплантации почки [12]. Дефицит Т-клеточного звена иммунитета проявляется в уменьшении числа CD4+ и CD3+/CD4+ лимфоцитов, количество CD8+ и CD3+/CD8+ лимфоцитов снижено или нормальное. Определяется также низкий уровень В-клеточной пролиферации и иммуноглобулинов.

Рецидивирующие вирусные инфекции (вирус простого герпеса, вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ)), грибковые (кандидоз), бактериальные (гингивит, синусит, пневмония) проявляются как следствие недостаточности Т- и В-клеточного звена иммунной системы. Появление рецидивирующих инфекций обычно следует за отставанием роста и предшествует транзиторным ишемическим атакам. Описаны случаи смерти пациентов от фульминантных форм цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ) и ВЭБ на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии по поводу фокально-сегментарно-гломерулосклероза, а также после трансплантации почки [12, 13].

Практически все пациенты имеют нормальное умственное развитие, в редких случаях – легкую его задержку [5, 12].

Среди эндокринных нарушений у пациентов с синдромом Шимке часто диагностируется гипотиреоз, который хорошо корректируется приемом L-тироксина. У большинства пациентов имеется нормальный уровень гормона роста и назначение его извне не способствует увеличению роста [12].

Среди неврологических расстройств при иммунокостной дисплазии Шимке встречаются: судорожный синдром, мигреноподобные боли, транзиторные ишемические атаки, инсульты, которые не прекращаются после трансплантации почки или на фоне лечения антикоагулянтами [3, 5, 12].

Цереброваскулярная патология чаще является результатом нескольких факторов. Атеросклероз может быть результатом сочетания гипертензии и гиперлипидемии, вторичной по отношению к почечной недостаточности, с иммунной дисфункцией. Кроме того, сосудистые изменения включают очаговое отложение липидов в интиму, очаговую пролиферацию миоинтимы, инвазию макрофагов, фиброзную трансформацию и отложения кальция. Другим возможным механизмом микроскопической сосудистой патологии является снижение экспрессии эластина, что приводит к дезорганизации внутренней эластической пластинки и медиальной и интимной гиперплазии [1].

Лечение иммунокостной дисплазии Шимке зависит от степени тяжести заболевания и выраженности синдромальных проявлений [13]. Необходима регулярная оценка функционального состояния почек, опорно-двигательного аппарата, иммунной, гематологической и эндокринной систем организма [13]. При лечении ФСГС стероидами и ингибиторами кальциневрина может временно замедляться прогрессирование почечной недостаточности, в случае развития ХБП С5 единственным методом лечения является заместительная почечная терапия (диализ и трансплантация почки) [3, 13]. После трансплантации ФСГС не возвращается в трансплантат [12].

Лечение гематологических и иммунных нарушений включает назначение гранулоцитоклонииестимулирующего фактора при нейтропении, при его неэффективности требуется трансплантация костного мозга [13]. При рецидивирующих герпетических инфекциях назначается ацикловир. Для лечения преходящих ишемических атак или инсультов рекомендуется прием препаратов, улучшающих кровоток и снижающих свертываемость крови, при судорожном синдроме – противосудорожная терапия. При спондилоэпифизарной дисплазии лечение включает физиотерапию, лечебную физкультуру, а в старшем возрасте может потребоваться протезирование тазобедренных суставов [13].

В русскоязычной литературе публикации клинических случаев с множественными инфарктами мозга / транзиторными ишемическими атаками у ребенка при иммунокостной дисплазии Шимке отсутствуют, в англоязычной – единичные [1, 2].

■ ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Описание клинического случая иммунокостной дисплазии Шимке у ребенка с множественными ИМ и ТИА со стенозом обеих средних мозговых артерий, которому с целью неоангиогенеза было проведено оперативное лечение – применен метод не прямой реваскуляризации.

■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Н. – 13 лет, мужского пола, ребенок от 1-й беременности, 1-х родов. Родился у здоровых родителей, не состоящих в родстве, в сроке 38–39 недель путем экстренного кесарева сечения с массой 1980 г и длиной тела 44 см. Внутритробно отмечались: гипоксия плода, маловодие, обвитие пуповиной шеи. В возрасте 3 лет



обнаружена протеинурия, в 4 года установлен диагноз «фокально-сегментарный гломерулосклероз», и через год диагностирована терминальная почечная недостаточность. В 6 лет проведена трансплантация почки от умершего донора. Получает иммуносупрессивную терапию (такролимус). В течение последующих 7 лет функция трансплантата остается удовлетворительной.

Помимо почечной недостаточности, в рамках иммунокостной дисплазии Шимке у пациента имеются: спондилоэпифизарная дисплазия; задержка физического развития; вторичная артериальная гипертензия; врожденный порок сердца – бicuspidальный аортальный клапан, НО; гипотиреоз.

Сопутствующие заболевания: правостороннее нижнеквадрантное гомонимное ограничение поля зрения; гиперметропия средней степени ОУ; сложный гиперметропический астигматизм ОУ; начальная катаракта ОС; периферическая дистрофия сетчатки ОД; гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – эрозивный эзофагит, эрозивно-геморрагический гастродуоденит; язвы луковицы 12-перстной кишки; рубцово-язвенная деформация 12-перстной кишки.

У пациента имеются характерные фенотипические проявления: широкая низкая переносица на треугольном лице и непропорционально низкий рост (короткие шея, грудная клетка и туловище) с выступающим животом и длинными руками, большое количество мелких светло-коричневых пигментных пятен по всей поверхности тела (рис. 1). В возрасте 11 лет у пациента на основе имеющихся клинических данных был диагностирован синдром Шимке, подтвержденный методом NGS. Выявлены гетерозиготные мутации в экзонах 15 и 17 гена SMARCA1. Известный патогенный вариант с.G2542T (p.E848X) приводит к возникновению стоп-кодона и прекращению синтеза белка (мутация зарегистрирована в HGMD, ID CM020320, rs119473033). Мутация с.C2290G (p.R764G) рассчитана как патогенная по программам – предикторам патогенности (Mutation taster, Sift, Polyphen, CADD), в известных базах данных (ClinVar, dbSNP) определяется как VUS (Variant of Uncertain Significance, rs1480919035).

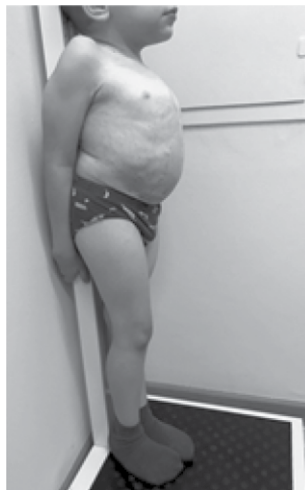


Рис. 1. Пациент Н.: специфические фенотипические проявления ИКДШ
Fig. 1. Patient N.: specific phenotypic manifestations of SIOD

В возрасте 6 лет у пациента случилась первая транзиторная ишемическая атака в виде нарушения речи (сенсомоторная афазия), головной боли, рвоты, онемения в правой руке, слабости в кисти и сонливости. Данные симптомы регрессировали в течение 2 часов. За последующие 7 лет наблюдалось 10 эпизодов с подобной клиникой, некоторые из них сопровождались такими симптомами, как асимметрия лица, выпадение полей зрения справа, нарушение сознания (сопор), тошнота, онемение в правых конечностях с последующим развитием слабости в них. Длительность эпизодов – от 1 часа до нескольких суток. Пациенту назначена антикоагулянтная терапия после 7-го эпизода ТИА (ривароксабан от 2,5 мг до 7,5 мг) и антиагрегантная терапия (ацетилсалициловая кислота 37,5 мг) – без эффекта в отношении последующих ишемических эпизодов.

По данным МРТ головного мозга 2021 г. выявлены множественные инфаркты мозга в левом полушарии головного мозга (различные по времени возникновения) (рис. 2), со стенозом обеих СМА, больше левой (рис. 3).

Для исключения других причин ИМ были выполнены исследования: транскраниальное дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий и вен – признаков диссекции и васкулита экстракраниальных сосудов не выявлено, обе позвоночные артерии малого диаметра; поверхностная височная артерия не определяется; эхокардиография – врожденный порок сердца – двухстворчатый аортальный клапан с краевым фиброзом створок, незначительным стенозом клапана и недостаточностью 1–2-й степени (легкой). Камеры сердца имеют нормальные размеры. Митральная регургитация 1-й степени, трикуспидальная регургитация 2-й степени, легочная регургитация 1-й степени. Дополнительная хорда в полости ЛЖ. Обследование

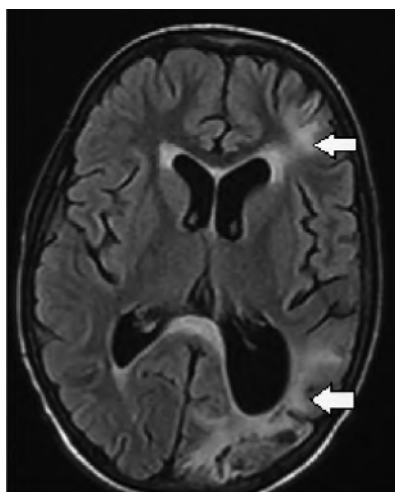


Рис. 2. Пациент Н.: МРТ, T2 FLAIR-режим, множественные инфаркты мозга в левом полушарии головного мозга
Fig. 2. Patient N.: MRI, T2 FLAIR-mode, multiple cerebral infarctions in the left hemisphere of the brain

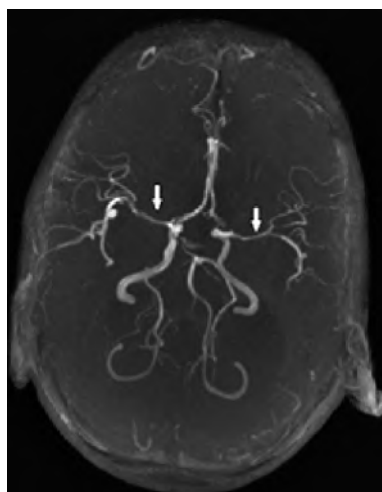


Рис. 3. Пациент Н.: МРТ, МР-ангиография (3D TOF) – стеноз обеих СМА, больше левой
Fig. 3. Patient N.: MRI, MR angiography (3D TOF) – stenosis of both MCAs, larger of the left one



на тромбофилии – мутаций FII G 20210A, FV Leiden не обнаружено; ИФА крови на антифосфолипидные антитела – антитела к $\beta 2$ -гликопротеину и кардиолипину отрицательные; тест на волчаночный антикоагулянт – норма; естественные антикоагулянты – антитромбин III, протеин С, протеин S – дефицита нет.

Учитывая наличие множественных эпизодов ишемии в анамнезе, данные литературы о возможностях терапии – реваскуляризация [1, 2], принято решение о проведении оперативного лечения. Выполнена непрямая реваскуляризация: инверсия твердой мозговой оболочки слева.

После оперативного лечения (на вторые сутки) у ребенка произошел повторный инфаркт мозга в левом каротидном бассейне с правосторонней гемиплегией и сенсомоторной афазией. В остром периоде ИМ развился эпилептический статус, в связи с чем в течение 2 суток находился на ИВЛ. На 3-и сутки появились минимальные движения в правых конечностях, ответ на обращение в виде отдельных звуков. На момент выписки (10-е сутки) в неврологическом статусе: в ясном сознании, контактен, понимает обращенную речь, выполняет простые речевые инструкции. Речь несколько замедленна, нечеткая. ЧН: зрачки равны, среднеширокие, реакция сохранена, объем движений глазных яблок полный, слабость конвергенции. Легкая сглаженность носогубной складки справа, девиация языка вправо. Сухожильно-периаостальные рефлексы с рук и ног живые D>S, мышечный тонус снижен. Мышечная сила в правой руке: проксимально 3 балла, дистально 4 балла. В правой ноге – проксимально 4 балла, дистально 3 балла. Рефлекс Бабинского + справа. Пальценосовую пробу справа выполняет с мимопопаданием. Садится, сидит, встает и стоит самостоятельно, пошатывается. Идет с поддержкой за 1 руку, походка гемипаретическая, неустойчивая. Нарушений чувствительности, нарушения функции тазовых органов нет.

При выписке пациенту рекомендовано: учитывая развитие эпилептического статуса в ранний послеоперационный период, продолжить противосудорожную терапию – карбамазепин в дозе 15 мг/кг в сутки; ввиду имеющегося гипотиреоза – левотироксин натрия 12,5 мг в сутки; с целью обеспечения удовлетворительной работы трансплантата (почки) – иммуносупрессивная терапия – такролимус в дозе 3,5 мг в сутки, метилпреднизолон – 4 мг в сутки; с гипотензивной целью – амлодипин 2,5 мг 2 раза в день и метопролол 12,5 мг 1 раз в день. Учитывая имеющиеся множественные ИМ, ТИА в анамнезе, использование метода не прямой реваскуляризации, эффективность которого в полной мере можно оценить через 6 месяцев, в отличие от методов прямой реваскуляризации, с целью профилактики повторных эпизодов острого нарушения мозгового кровообращения у пациента продолжена комбинированная противотромботическая терапия: ривароксабан – 2,5 мг в сутки, ацетилсалициловая кислота – 1,8 мг/кг в сутки.

Период катamnестического наблюдения за пациентом от момента проведения оперативного лечения (непрямая реваскуляризация слева) составил 6 месяцев. За указанный период повторных эпизодов острого нарушения мозгового кровообращения не отмечалось. В неврологическом статусе отмечена существенная положительная динамика: речь восстановилась, мышечная сила в руках 5 баллов, в ногах проксимально 4 балла, дистально 5 баллов. Походка без особенностей.

Запланирована повторная госпитализация для проведения контрольной магнитно-резонансной томографии головного мозга с MR-ангиографией для оценки состоятельности не прямой реваскуляризации с последующим решением вопроса о проведении аналогичной операции справа.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Имеются отдельные публикации, в которых описано сочетание болезни Шимке с цереброваскулярной патологией [1, 2].

Целью хирургического лечения в данном случае является создание новых экстра-интракраниальных коллатералей для восполнения развивающейся цереброваскулярной недостаточности и снижения гемодинамической нагрузки на естественные интракраниальные коллатерали. У пациента, описываемого нами, был применен метод непрямой реваскуляризации, который основан на предрасположенности к неоангиогенезу [15]. Суть этих методов заключается в перемещении хорошо васкуляризированных мягких тканей пациента непосредственно на поверхность головного мозга с целью формирования новых экстра-интракраниальных коллатералей (синангиозов) [16].

Современные тенденции применения непрямой реваскуляризации представлены стремлением увеличить количество используемых источников коллатерального кровообращения и площадь реваскуляризации за счет расширения области трепанации, в связи с чем в настоящее время наибольшее распространение при прямых операциях приобретают сочетания различных методик – энцефалодуроартериосинангиоз (ЭДАС) и энцефалодуроартериомиосинангиоз (ЭДАМС) [17]. Наиболее распространенной комбинированной непрямой методикой является ЭДАМС, впервые предложенный Kinugasa с соавт. в 1984 г. [18], который сочетает технику всех основных видов непрямой реваскуляризации. При этом лепестки рассеченной твердой мозговой оболочки инвертируют на кору под края костного дефекта, донорская ветвь поверхностной височной артерии укладывается на поверхность головного мозга, а мышечный лоскут подшивается к краям твердой мозговой оболочки. В случае с нашим пациентом ввиду того, что по данным ультразвукового исследования поверхностная височная артерия не определялась, данный метод был применен частично – произведена инверсия твердой мозговой оболочки.

Для достижения эффекта непрямой реваскуляризации необходимо время – на развитие новых коллатералей требуется, как правило, от 1 до 12 месяцев [19]. При этом сразу после операции улучшения мозгового кровообращения не наблюдается. Это объясняет тот факт, что у пациентов с выраженной цереброваскулярной недостаточностью не прямые методы реваскуляризации не снижают риск нарушения мозгового кровообращения в раннем послеоперационном периоде [20, 21].

Приведем описание одного из немногих представленных в доступной нам англоязычной литературе клинических случаев сочетания синдрома Шимке и цереброваскулярной патологии у пациента.

Ребенок от родителей, состоящих в дальнем кровном родстве. Отмечалась задержка внутриутробного развития. Родилась недоношенной в сроке гестации 29 недель, масса тела при рождении 700 г. Ввиду болезни гиалиновых мембран при рождении ребенку потребовалась респираторная поддержка. Девочка была вторым ребенком здоровых родителей. Старший брат умер на 10-й день жизни по неизвестной причине. Также у нее есть здоровый брат, которому сейчас 17 лет.

Девочка имела дисморфические черты: глубоко посаженные глаза, выпуклые низко посаженные уши, маленькая челюсть, высокое нёбо и воронкообразная деформация грудной клетки. Из анамнеза известно, что отмечался постоянный недобор веса и низкий рост. В возрасте 5 лет ребенок перестал ходить, был выставлен



диагноз: двусторонняя дисплазия тазобедренных суставов. По данным R-графии тазобедренных суставов: деформированные эпифизы головок бедренных костей. В том же году у нее случился эпизод в виде афазии и правосторонней гемиплегии. По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга: острый инфаркт в левой теменной доле и подострый в правой теменно-затылочной доле. На компьютерно-томографической ангиограмме выявлены признаки васкулопатии с вовлечением периферических ветвей средней и задней мозговых артерий.

В возрасте 6 лет у ребенка были выявлены протеинурия, гипоальбуминемия и гиперхолестеринемия, после чего диагностирован нефротический синдром. По данным УЗИ почек: нарушена кортико-медуллярная дифференцировка. По данным биопсии почки: фокально-сегментарный гломерулосклероз. Многократно госпитализировалась по поводу повторных рецидивов нефротического синдрома. Девочке постоянно требовались повторные инфузии альбумина по поводу рецидивирующего нефротического синдрома. К лечению были добавлены стероиды и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Также у ребенка развився остеопороз, в связи с чем она стала принимать бисфосфонаты. Иммуносупрессивная терапия не была начата, так как прогноз был неблагоприятным. У девочки развилась эпилепсия, назначен вальпроат натрия.

Спустя несколько месяцев случился повторный инфаркт в правом полушарии головного мозга. По данным МРТ: новые инфаркты в правом полушарии головного мозга, мозжечке и слева в мосте и продолговатом мозге. По данным МР-ангиографии: картина моя-моя. Была назначена операция нейрохирургического шунтирования по поводу болезни моя-моя, однако девочка была сочтена неподходящим кандидатом ввиду обширных поражений головного мозга. Обследована на наличие других факторов риска повторных инсультов: протеин С, протеин S, антитромбин III и фактор V Лейдена – норма. По данным УЗИ сердца – норма. Метаболические скрининги, включая анализ мочи на мукополисахаридозы, а также гексозаминидазы A и B и альфа-1-галактозидазу, – норма. Уровни лактата и аммиака в ее сыворотке – норма. Скрининг мочи на аминокацидурию и органическую ацидемию – норма.

Генетические исследования подтвердили наличие мутации c.1439 C>T в гене SMARCAL1, которая ранее была описана у пациентов с ИКДШ. У девочки не было лимфопении или гипотиреоза. Умерла в возрасте 7 лет от интеркуррентной пневмонии [2].

Неврологические осложнения у пациентов с ИКДШ нередки [1, 2]. В описанном случае, наряду с нашим, у пациентки были повторные инсульты, подтвержденные данными нейровизуализации. У пациента, анализируемого нами, ИКДШ и васкулопатия моя-моя прогрессировали. Пациент был кандидатом на процедуру реваскуляризации, однако она не была выполнена ввиду обширного повреждения головного мозга. Также не была выполнена трансплантация почки. В случае с нашим пациентом удалось выполнить пересадку – функция трансплантата остается удовлетворительной в течение 7 лет – и реваскуляризирующую операцию в связи с прогрессирующей цереброваскулярной патологией.

Развитие повторного ИМ у пациента в раннем послеоперационном периоде, возможно, обусловлено как отменой антиагрегантов и антикоагулянтов перед операцией, так и особенностями течения основного заболевания. Учитывая отсутствие повторных эпизодов острого нарушения мозгового кровообращения за период

катамнестического наблюдения, восстановление пациента по неврологическому статусу, можно предполагать, что метод непрямой реваскуляризации оказался эффективным у пациента с синдромом Шимке и прогрессирующей цереброваскулярной патологией (стеноз обеих СМА с развитием множественных ИМ/ТИА). Однако для более достоверной оценки долгосрочного эффекта выполненного хирургического лечения в отношении последующих эпизодов ишемии требуется дальнейшее катамнестическое наблюдение.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ИКДШ с развитием множественных инфарктов мозга и транзиторных ишемических атак на фоне стеноза обеих СМА является крайне редким заболеванием, и это первый клинический случай, описанный в русскоязычной литературе. На сегодняшний день не существует клинических рекомендаций по лечению инфаркта мозга, ассоциированного с болезнью Шимке, у пациентов детского возраста, что говорит о необходимости дальнейшего изучения этой проблемы.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Babaei A.H., Inaloo S., Basiratnia M., Derakhshan A. Early Onset Cerebral Infarction in Schimke Immuno-Osseous Dysplasia. *Iranian Journal of Child Neurology*. 2018;12(3):126–132. doi: 10.22037/ijcn.v12i3.16085
2. Govender R., Naicker E., Pillay K. A case report of a patient with Schimke immuno-osseous dysplasia and co-morbid Moyamoya Syndrome. *South African Journal of Child Health*. 2019;13(3):143–144. doi: 10.7196/SAJCH.2019.v13i3.1636
3. Lipska-Ziętkiewicz B.S., Gellermann J., Boyer O. Low renal but high extrarenal phenotype variability in Schimke immuno-osseous dysplasia. *PLoS ONE*. 2017;12(8):e0180926. doi: 10.1371/journal.pone.0180926
4. Bertulli C., Marzollo A., Doria M. Expanding Phenotype of Schimke Immuno-Osseous Dysplasia: Congenital Anomalies of the Kidneys and of the Urinary Tract and Alteration of NK Cells. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(22):8604. doi: 10.3390/ijms21228604
5. Baiko S.V., Raikovich-Liachovskaya O.V., Michalenko E.P. Schimke immuno-osseous dysplasia: a mini-review, series of clinical cases and experience of management after kidney transplantation. *Nephrology and Dialysis*. 2021;23(4):539–550. doi: 10.28996/2618-9801-2021-4-539-550. (in Russian)
6. Bansbach C.E., Bétous R., Lovejoy C.A. The annealing helicase SMARCAL1 maintains genome integrity at stalled replication forks. *Genes Dev*. 2009;23(20):2405–2414. doi: 10.1101/gad.1839909
7. Coleman M.A., Eisen J.A., Mohrenweiser H.W. Cloning and characterization of HARP/SMARCAL1: A prokaryotic HepA-related SNF2 helicase protein from human and mouse. *Genomics*. 2000;65(3):274–282. doi: 10.1006/geno.2000.6174
8. Elizondo L.L., Huang C., Northrup J.L. Schimke immuno-osseous dysplasia: a cell autonomous disorder? *Am J Med Genet. A*. 2006;140(4):340–348. doi: 10.1002/ajmg.a.31089
9. Clewing J.M., Fryssira H., Goodman D. Schimke immunoosseous dysplasia: suggestions of genetic diversity. *Hum Mutat*. 2007;28(3):273–283. doi: 10.1002/humu.20432
10. Bhat K.P., Betous R., Cortez D. High-affinity DNA-binding domains of replication protein A (RPA) direct SMARCAL1-dependent replication fork remodeling. *J Biol Chem*. 2015;290:4110–4117. doi: 10.1074/jbc.M114.627083
11. Lou S., Lamfers P., McGuire N. Longevity in Schimke immuno-osseous dysplasia. *J Med Genet*. 2002;39(12):922–925. doi: 10.1136/jmg.39.12.922
12. Boerkoel C.F., O'Neill S., Andre J.L. Manifestations and treatment of Schimke immuno-osseous dysplasia: 14 new cases and a review of the literature. *Eur J Pediatr*. 2000;159(1-2):1–7. doi: 10.1007/s004310050001
13. Morimoto M., Lewis D.B., Lücke T. *Schimke Immunoosseous Dysplasia*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1376/> (accessed October 4, 2018).
14. Jin J., Wu K., Liu Z. Whole Exome Sequencing Identified a Novel Biallelic SMARCAL1 Mutation in the Extremely Rare Disease SIOD. *Front Genet*. 2019;10:565. doi: 10.3389/fgene.2019.00565
15. Houkin K., Kuroda S., Ishikawa T., Abe H. Neovascularization (angiogenesis) after revascularization in moyamoya disease. Which technique is most useful for moyamoya disease? *Acta Neurochir*. 2000;142(3):269–76. doi: 10.1007/s007010050035
16. Liu Z., Han C., Zhao F., Qiao P.G., Wang H., Bao X.Y., Zhang Z.S., Yang W.Z., Li D.S., Duan L. Collateral Circulation in Moyamoya Disease: A New Grading System. *Stroke*. 2019;50(10):2708–2715. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.024487
17. Shen W., Xu B., Li H., Gao X., Liao Y., Shi W., Zhao R., Zhang Y. Enlarged Encephalo-Duro-Myo-Synangiosis Treatment for Moyamoya Disease in Young Children. *World Neurosurg*. 2017;106:9–16. doi: 10.1016/j.wneu.2017.06.088
18. Strother M.K., Anderson M.D., Singer R.J., Du L., Moore R.D., Shyr Y., Ladner T.R., Arteaga D., Day M.A., Clemmons P.F., Donahue M.J. Cerebrovascular collaterals correlate with disease severity in adult North American patients with Moyamoya disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014;35(7):1318–24. doi: 10.3174/ajnr.A3883
19. Czabanka M., Pena-Tapia P., Scharf J., Schubert G.A., Munch E., Horn P., Schmiedek P., Vajkoczy P. Characterization of direct and indirect cerebral revascularization for the treatment of moyamoya patients with moyamoya disease. *Cerebrovasc Dis*. 2011;32(4):361–9. doi: 10.1159/000330351
20. Scott R.M., Smith J.L., Robertson R.L., Madsen J.R., Soriano S.G., Rockoff M.A. Long-term outcome in children with moyamoya syndrome after cranial revascularization by pial synangiosis. *J Neurosurg*. 2004;100(2 Suppl Pediatrics):142–9. doi: 10.3171/ped.2004.100.2.0142
21. Guzman R., Lee M., Achrol A., Bell-Stephens T., Kelly M., Do H.M., Marks M.P., Steinberg G.K. Clinical outcome after 450 revascularization procedures for moyamoya disease. Clinical article. *J Neurosurg*. 2009;111(5):927–35. doi: 10.3171/2009.4.JNS081649