

# Болезнь мойя-мойя у ребенка с нефропатическим цистинозом: клиническое наблюдение и обзор литературы

А.М. Пивоварова<sup>1</sup>, С.В. Папиз<sup>1</sup>, Д.О. Казаков<sup>1</sup>, З.К. Горчханова<sup>1</sup>, И.А. Мельников<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 125412 Москва, ул. Талдомская, 2;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии» Департамента здравоохранения г. Москвы; Россия, 119180 Москва, ул. Большая Полянка, 22

**Контакты:** Александра Михайловна Пивоварова [ampivovarova@gmail.com](mailto:ampivovarova@gmail.com)

В статье представлен клинический случай ребенка с сочетанием 2 очень редких заболеваний: нефропатического цистиноза и болезни мойя-мойя.

Нефропатический цистиноз – аутосомно-рецессивная лизосомальная болезнь накопления, характеризующаяся накоплением цистина во всех органах и тканях в результате мутаций гена *CTNS*, который кодирует лизосомальный транспортер цистина цистинозин. Нарушение функции цистинозина приводит к накоплению и кристаллизации цистина внутри лизосом, что, в свою очередь, приводит к апоптозу и повреждению тканей во всех органах. Заболевание характеризуется ренальными (синдром Фанкони с прогрессирующим снижением функции почек) и экстра-ренальными проявлениями в виде гипотиреоза, гипогонадизма, инсулинзависимого сахарного диабета, кальцификации коронарных сосудов, метаболической болезни костей, поражения центральной нервной системы с атрофией коры, кальцификацией головного мозга и др.

Болезнь мойя-мойя – прогрессирующее заболевание, которое может привести к ишемическому инсульту или внутричерепному кровоизлиянию у детей и взрослых. Выделяют следующие виды этого состояния: болезнь мойя-мойя – первичное (идиопатическое) состояние, относящееся к пациентам с ангиографическими данными заболевания, которые могут иметь генетическую предрасположенность, но не иметь заболеваний, являющихся триггером для развития данного состояния, и синдром мойя-мойя – ангиографические изменения, которые аналогичны таковым у пациентов с болезнью мойя-мойя, но при этом имеется заболевание, которое является первопричиной развития данного состояния.

Нами были проанализированы вероятные изменения со стороны центральной нервной системы при нефропатическом цистинозе и был сделан вывод о том, что основное заболевание не может являться причиной выявленных изменений; при наблюдении данного пациента мы встретились с комбинацией 2 независимых состояний, что потребовало командного подхода к определению тактики лечения и дальнейшего наблюдения.

Своевременная верификация диагноза позволила улучшить дальнейший прогноз течения заболевания, а также качество жизни пациента, предотвратить дальнейшие эпизоды ишемии головного мозга и развитие неврологического дефицита.

**Ключевые слова:** болезнь мойя-мойя, синдром мойя-мойя, синдром Фанкони, нефропатический цистиноз, дети

**Для цитирования:** Пивоварова А.М., Папиз С.В., Казаков Д.О. и др. Болезнь мойя-мойя у ребенка с нефропатическим цистинозом: клиническое наблюдение и обзор литературы. Русский журнал детской неврологии 2024;19(4):42–51.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-4-42-51>

## Moya-moya disease in a child with nephropatic cystinosis: a case report and literature review

A.M. Pivovarova<sup>1</sup>, S.V. Papizh<sup>1</sup>, D.O. Kazakov<sup>1</sup>, Z.K. Gorchkhanova<sup>1</sup>, I.A. Melnikov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Yu. E. Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Taldomskaya St., Moscow 125412, Russia;

<sup>2</sup>Research Institute for Urgent Pediatric Surgery and Traumatology, Moscow Healthcare Department; 22 Bolshaya Polyanka St., Moscow 119180, Russia

**Contacts:** Aleksandra Mikhaylovna Pivovarova [ampivovarova@gmail.com](mailto:ampivovarova@gmail.com)

The article presents a case report of a child with a combination of two ultra rare diseases: nephropathic cystinosis and moya-moya disease.

Cystinosis is an autosomal recessive lysosomal storage disorder characterized by accumulation of cystine in lysosomes throughout the body. Cystinosis is caused by mutations in the *CTNS* gene that encodes the lysosomal cystine carrier protein cystinosin. The lack of functional cystinosin causes accumulation and crystallization of cystine within the lysosomes, which leads to apoptosis and tissue damage in all organs. The disease is characterized by renal (Fanconi syndrome with progressive decline in renal function) and extrarenal manifestations in the form of hypothyroidism, hypogonadism, insulin-dependent diabetes mellitus, coronary vascular calcification, metabolic bone disease, damage to the central nervous system with cortical atrophy, cerebral calcification and etc.

Moya-moya disease is a progressive condition that can lead to ischemic stroke or intracranial hemorrhage in children and adults. The following types of this condition are distinguished: moya-moya disease primary (idiopathic) refers to patients with angiographic evidence of the disease, who may have a genetic predisposition, but do not have concomitant diseases and moya-moya syndrome – angiographic changes in patients are the same as in patients with moya-moya disease, but there is an underlying disease that is the cause.

We analyzed the probable changes in the central nervous system during cystinosis and concluded that the underlying disease cannot be the cause of the identified changes and when observing this patient, we encountered two independent conditions, which required a team approach to determining treatment tactics and further observation.

Timely diagnosis made it possible to improve the further prognosis of the disease, but also the patient's quality of life, stop episodes of cerebral ischemia, and prevent the development of neurological deficits.

**Keywords:** moya-moya disease, moya-moya syndrome, Fanconi syndrome, nephropathic cystinosis, children

**For citation:** Pivovarova A.M., Papizh S.V., Kazakov D.O. et al. Moya-moya disease in a child with nephropathic cystinosis: a case report and literature review. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology* 2024;19(4):42–51. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-4-42-51>

Болезнь мойя-мойя (БММ) (ОМIM: 607151) (мойя-мойя, моямоя, мойямойя) (в переводе с японского – пухлый, неясный или туманный, как облако дыма в воздухе) – редкое прогрессирующее заболевание, характеризующееся постепенно развивающимся сужением (стенозом или окклюзией) крупных внутричерепных артерий (вокруг виллизиева круга) и вторичным развитием выраженных коллатералей мелких сосудов, имеющих характерный дымчатый вид на ангиографии.

Заболевание ассоциируется с предрасположенностью к ишемическому инсульту или внутричерепному кровоизлиянию у детей и взрослых.

Выделяют следующие виды этого состояния:

- БММ – первичное (идиопатическое) состояние, относится к пациентам с ангиографическими данными заболевания, которые могут иметь генетическую предрасположенность, но не иметь заболеваний, являющихся триггером для развития данного состояния [39];
- синдром мойя-мойя (СММ): ангиографические изменения у пациентов выявляются такие же, как и у пациентов с болезнью мойя-мойя, но имеется основное заболевание, для которого развитие СММ вторично. Это состояние также называют «феномен мойя-мойя», «ангиографическая мойя-мойя» или «квази-мойя-мойя болезнь» [4, 45].

**Этиология.** Генетическая этиология развития БММ в настоящее время является приоритетной, однако недостаточно изученной. Семейные случаи болезни связывают с геном *RNF213* на хромосоме 17q25.3, который является важным фактором предрасположенности к БММ в популяциях нескольких стран Восточной Азии. Была выявлена связь между полиморфизмом p.R4859K и p.R4810K гена *RNF213* и риском развития болезни [29]. Также выявлена связь с хромосомами 3p24.2, p26, 6q25, 8q23 и 12p12, 17q25 [2, 23, 25, 31].

Исследование L. Duan и соавт. выявило 10 новых локусов риска, включая гены, участвующие в регуляции метаболизма гомоцистеина, а также связанные с заболеванием крупных сосудов с высокой экспрессией в иммунной системе [14].

Хотя характер наследования не установлен, наиболее вероятным считается аутосомно-доминантный тип [38].

**Патогенез.** Патофизиологические процессы, ведущие к артериальному стенозу и коллатерализации мелких сосудов, включают утолщение сосудистой стенки и ангиогенез. Сосудистые изменения могут быть связаны с нарушением реакции на воспаление или дефектами механизмов клеточного восстановления [22, 30].

Патологические сосудистые изменения появляются как в крупных сосудах виллизиева круга (фиброзно-

клеточное утолщение интимы, извитость или удвоение внутренней эластической пластинки и ослабление меди), так и в мелких коллатеральных сосудах. Чаще всего поражаются конечные отделы внутренних сонных артерий (ВСА), проксимальные отделы средней и передней мозговых артерий.

В дебюте заболевания стеноз может быть односторонним у части пациентов, но в дальнейшем возможно прогрессирование и развитие уже двустороннего стеноза. Задний круг кровообращения, особенно задняя мозговая артерия, поражается значительно реже.

Лептоменингеальные анастомозы из 3 основных мозговых артерий (средней, передней и задней) возникают вследствие внутричерепного стеноза ВСА.

Более чем в 56 % случаев в точках разветвления сосудов могут развиваться аневризмы. Стеноз также может поражать экстракраниальные и системные артерии, включая шейные сонные, почечные, легочные и коронарные сосуды [39].

#### **Заболевания с высоким риском развития СММ.**

К основным состояниям, связанным с высоким риском развития СММ, относят следующие [6, 7, 9, 13, 21, 24, 27, 32, 34, 35, 37, 40, 42, 48–50]:

- заболевания, поражающие артерии виллизиева круга: атеросклероз, лучевая терапия основания головного мозга, черепно-мозговая травма, опухоли головного мозга, менингит и другие вирусные или бактериальные инфекции;
- гематологические состояния: серповидно-клеточная анемия, бета-талассемия, гемоцистинурия и гипергомоцистеинемия и т.д.;
- системные васкулиты и аутоиммунные заболевания;
- синдромальные патологии и пороки развития: синдром Алажиля, синдром Дауна, гипомеланоз Ито, синдром Марфана, нейрофиброматоз 1-го типа, синдром Нунана, синдром Прадера–Вилли, туберозный склероз и т.д.;
- различные васкулопатии, экстракраниальные и сердечно-сосудистые заболевания;
- метаболические заболевания: гликогеноз I типа, гиперфосфатазия;
- почечные патологии: поликистоз почек, опухоль Вильмса.

**Клинические проявления БММ/СММ.** Дебют заболевания возможен в любом возрасте, но чаще симптомы проявляются в возрасте от 5 до 10 лет у детей и от 30 до 50 лет у взрослых.

Проявления болезни весьма вариабельны. У части пациентов заболевание протекает бессимптомно. У других возникают серьезные неврологические нарушения вследствие инфарктов или кровоизлияний. Другие проявления включают головную боль, головокружение, судороги и хорею, нистагм, афазию

и дисфазию, гемианопсию. Возможно развитие умственной отсталости.

Симптоматика БММ/СММ зависит от возраста.

У детей первым симптомом обычно является ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака, которые могут как являться начальным проявлением, так и носить рецидивирующий характер [36, 43]. У взрослых помимо ишемических нарушений могут развиваться и внутримозговые, внутрижелудочковые и субарахноидальные геморрагические инсульты, свидетельствующие об ухудшении течения заболевания [12].

Симптоматические эпизоды ишемии в сосудистых бассейнах передней и средней мозговых артерий у детей могут провоцироваться гиперемией, гипервентиляцией, напряжением (плачем, кашлем) или физической нагрузкой [39].

У пациентов с БММ/СММ может развиваться эпилепсия. У детей она возникает чаще, чем у взрослых (в среднем составляет 10–15 %). Судорожные приступы могут носить вторичный характер по отношению к ишемическому повреждению [28].

У педиатрических пациентов можно встретить изменение фоновой активности на электроэнцефалограмме в виде очагового/диффузного замедления, а также субклинические эпилептиформные разряды [51].

Факторами риска развития эпилепсии считаются ранний дебют приступов и диффузная атрофия головного мозга [11, 20].

**Диагностика.** Диагностика заболевания основывается на данных клинической картины и результатах дополнительных исследований. В качестве дополнительных исследований наиболее информативны ангиография сосудов головного мозга, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография (МРТ), магнитно-резонансная ангиография (МРА), однофотонная эмиссионная компьютерная томография.

Диагностические критерии, предложенные японским исследовательским комитетом, включают следующие основные требования [20]:

- стеноз или окклюзия терминального отдела ВСА и проксимального отдела передней и средней мозговых артерий;
- аномальные сосудистые сети в базальных ганглиях; эти сети также можно диагностировать по наличию множественных пустот потока на магнитно-резонансной (МР) томограмме головного мозга.

Ангиографические изменения, как правило, двусторонние; тем не менее случаи с односторонними ангиографическими данными также считаются вероятными.

В соответствии с классификацией J. Suzuki выделяют следующие стадии БММ/СММ:

- стадия I – сужение места бифуркации ВСА;
- стадия II – расширенные передние и средние мозговые артерии в сочетании с сужением бифуркации ВСА с характерными изменениями;
- стадия III – дальнейшее изменение бифуркации ВСА и сужение передних и средних мозговых артерий;
- стадия IV – уменьшение изменений, характерных для БММ, с окклюзивными преобразованиями ВСА и ослаблением передних и средних мозговых артерий;
- стадия V – дальнейшее уменьшение изменений, характерных для БММ, с окклюзией ВСА, передних и средних мозговых артерий;
- стадия VI – ВСА выключается из снабжения головного мозга, кровоснабжение из наружной сонной артерии.

Сроки проведения повторных визуализирующих исследований зависят от тяжести исходных и последующих результатов; для бессимптомных пациентов возможно ежегодное проведение исследования.

Пациентам с судорожными приступами или транзиторной ишемической атакой для дифференциального диагноза необходимо проведение электроэнцефалографического исследования.

Дети с БММ/СММ часто обнаруживают отклонения при электроэнцефалографии.

Проба с гипервентиляцией вызывает генерализованные высокоамплитудные медленные волны (феномен «нарастания»), исчезающие после прекращения гипервентиляции. Повторное появление генерализованных или локализованных высокоамплитудных медленных волн на электроэнцефалограмме через 20–60 с после прекращения гипервентиляции (феномен «перестройки») считается патогномичным для БММ/СММ и встречается примерно у 2/3 детей. У данных пациентов противопоказано проведение проб с гипервентиляцией, так как они могут вызывать рефлекторную церебральную вазоконстрикцию.

Фоновые аномалии включают неспецифическую генерализованную, асимметричную или локализованную медленноволновую активность. Асимметричная задняя альфа-активность и центрально-височное замедление также были описаны у детей с БММ/СММ. [17, 28, 39, 46].

К группам риска по развитию СММ относятся:

- дети или молодые взрослые с повторяющимися симптомами ишемических атак в результате низкой перфузии в одном и том же артериальном бассейне;
- пациенты, у которых отсутствуют общие факторы для первичного внутримозгового кровоизлияния, но имеется внутримозговое кровоизлияние в областях головного мозга, снабжаемых мелкими

сосудами, которые ответвляются от виллизиева круга (например, хвостатое ядро, таламус), или внутрижелудочковое кровоизлияние в пределах боковых желудочков;

- дети или молодые взрослые с ишемическим или геморрагическим инсультом, у которых могут отсутствовать общие цереброваскулярные факторы риска;
- пациенты с МР-картиной в виде расширения коллатеральных сосудов в базальных ганглиях или таламусе, «симптомом плюща», «симптомом кисти» или усилением артериальной стенки.

При отсутствии известной генетической предрасположенности к БММ или установленного заболевания, осложненного развитием СММ, пациенты должны быть дополнительно обследованы на наличие сопутствующих заболеваний для разработки наиболее подходящей стратегии вторичной профилактики.

**Лечение.** Для БММ/СММ не существует таргетной терапии, позволяющей остановить прогрессирование или уменьшить внутричерепную артериопатию.

Лекарственная терапия (антиромботические и противосудорожные препараты, блокаторы кальциевых каналов) имеет лишь вспомогательное значение и не прекращает прогрессирование заболевания, в основном используется для коррекции осложнений заболевания, таких как инсульт и транзиторные ишемические атаки, а также для облегчения симптомов и предотвращения ухудшения когнитивных функций.

После приступов транзиторной ишемической атаки может потребоваться реабилитация.

Наилучшие результаты демонстрируют хирургические методы лечения БММ/СММ.

Цель оперативного вмешательства – улучшить кровоснабжение головного мозга. Комбинированная реваскуляризация головного мозга с использованием прямых и непрямых компонентов признана наиболее целесообразным методом лечения пациентов с БММ/СММ во всем мире.

Показания и сроки проведения операции остаются спорными.

Для полноценной реваскуляризации головного мозга чаще всего требуются повторные операции.

Показанием для хирургической васкуляризации является не только наличие явной клинической симптоматики, но и выявление при нейровизуализации изменений, указывающих на тяжелое нарушение кровотока в покое или нарушение гемодинамического перфузионного резерва у бессимптомных пациентов [18, 33].

**Прогноз.** Без лечения прогноз неблагоприятный. После хирургического лечения в основном прекращаются эпизоды ишемии головного мозга и неврологический дефицит не прогрессирует, но сохраняются

изменения в неврологическом статусе, имевшиеся до проведения оперативного лечения.

В настоящее время считается, что операция по реваскуляризации более эффективна и дальнейший прогноз лучше у детей, чем у взрослых [18, 33].

Дебют заболевания в раннем возрасте ассоциирован с более тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом (выше частота инсультов) [18, 33]. В связи с вышеперечисленным можно сделать вывод о том, что раннее выявление и соответствующее лечение улучшают долгосрочный прогноз.

Смертность оценивается примерно в 5 % для взрослых и 2 % для детей. Основной причиной летальности является кровоизлияние [18, 33].

Представляем описание клинического случая наблюдаемого нами пациента.

### Клинический случай

Мальчик 8 лет, наблюдается в Научно-исследовательском клиническом институте педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева (Институте Вельтищева) в течение 7 лет с диагнозом «нефропатический цистиноз, инфантильная форма». В возрасте 7 лет появились жалобы на приступы спутанности сознания до 3–4 раз в месяц, длительностью до 2 мин, в виде резкой сильной диффузной головной боли, мышечной слабости, парестезий в правой половине лица и руки с последующим развитием пареза правой руки, кратковременной атаксии, отсроченного выполнения команд, легкой дизартрии, длительной слабости и сонливости.

Ребенок от родственного брака, наследственность по цереброваскулярной и почечной патологии не отягощена; от 1-й беременности, протекавшей без особенностей, от 1-х физиологических родов, с нормальными масса-ростовыми показателями (масса тела 4100 г (75%), длина 54 см (75%)). До 6 мес рос и развивался в соответствии с возрастными нормами. С 7 мес после перенесенной острой кишечной инфекции развился субфебрилитет, отмечались снижение аппетита и массы тела, полидипсия, полиурия (7,9 л/м<sup>2</sup>/сут), мышечная гипотония, задержка моторного развития. При первичном обследовании в Институте Вельтищева в возрасте 1 года у ребенка имел место следующий симптомокомплекс: задержка физического развития, рахитические деформации скелета, мышечная гипотония, полиурия/полидипсия и синдром Фанкони в виде гипофосфатемии, метаболического ацидоза, гипокалиемии, аминокацидурии, фосфатурии, глюкозурии и низкомолекулярной протеинурии. При офтальмоскопии в поляризирующем свете были выявлены вкрапления кристаллов цистина в роговице, а также повышение концентрации цистина в лейкоцитах крови, что в совокупности с синдромом Фанкони позволило клинически диагностировать у ребенка инфантильную форму нефропатического цистиноза и иници-

ровать патогенетическую терапию цистеамина битартратом и симптоматическую терапию препаратами калия, фосфора, бикарбонатом, активными метаболитами витамина D. В дальнейшем диагноз был подтвержден результатами анализа методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией структуры мРНК CTNS в фибробластах кожи, выявившего ранее не описанную делецию в гомозиготном состоянии в гене CTNS NC\_000017.10:g.3545967\_3555253del, p.(Glu21GlyfsTer48). Результаты сегрегационного анализа показали гетерозиготное носительство данной делеции каждым из родителей.

Цистиноз — аутосомно-рецессивная лизосомальная болезнь накопления, характеризующаяся накоплением цистина во всех органах и тканях в результате мутаций гена CTNS (MIM: 606272; GenBank: NM\_004937.2 17p13), который кодирует лизосомальный транспортер цистина цистинозин [19]. Нарушение функции цистинозина приводит к накоплению и кристаллизации цистина внутри лизосом, что приводит к апоптозу и повреждению тканей во всех органах [10, 41]. Наиболее частой и самой тяжелой формой цистиноза является инфантильный цистиноз (MIM: 219800), который проявляется в течение 1-го года жизни и прогрессирует до терминальной стадии хронической почечной недостаточности в 1-е десятилетие жизни [19]. К экстраренальным проявлениям заболевания относятся гипотиреоз, гипогонадизм, инсулин-зависимый сахарный диабет, снижение пигментации кожи и волос, портальная гипертензия, экзокринная недостаточность поджелудочной железы, кальцификация коронарных сосудов, метаболическая болезнь костей, поражение центральной нервной системы в виде атрофии коры, кальцификации головного мозга, снижения нейрокогнитивных функций, а также генерализованной вакуолярной миопатии [15].

Диагностика нефропатического цистиноза основывается на выявлении характерных симптомов, включая синдром Фанкони, отложение кристаллов цистина в роговице, повышение уровня цистина в лейкоцитах крови, и патогенных вариантов в гене CTNS [15]. Ранняя диагностика цистиноза имеет решающее значение для получения максимальной профилактической и терапевтической пользы от патогенетической терапии (цистеамина битартрат, цистеамина гидрохлорид) в отношении ренальных и экстраренальных проявлений заболевания и отдаленных осложнений.

До 7 лет состояние ребенка оставалось стабильным, активных жалоб не отмечалось. С 7 лет появились жалобы на приступы в виде резкой сильной диффузной головной боли, мышечной слабости, парестезий в правой половине лица и руки с последующим развитием пареза правой руки, кратковременной атаксии, отсроченного выполнения команд, легкой дизартрии, длительной слабости и сонливости. Самый длительный приступ (до 1,5 ч) отмечался в дебюте заболевания. По месту жительства

ребенку проводились повторные осмотры невролога, неврологической симптоматики зафиксировано не было, при проведении компьютерной томографии головного мозга с контрастированием (на 6-е сутки после первого приступа) данных, указывающих на наличие очаговых и объемных изменений, аномалии сосудов, не получено.

При повторной госпитализации в Институт Вельтищева в возрасте 8 лет, через 1 год от начала приступов, состояние ребенка расценивалось как стабильное по основному заболеванию; сохранялись задержка физического развития, умеренные костные деформации; концентрация электролитов крови, кальций-фосфорное

и кислотно-основное состояние были в норме на фоне проводимой симптоматической терапии. В неврологическом статусе изменений не выявлялось, психоречевое развитие соответствовало возрасту.

В связи с сохраняющимися приступами с частотой до 3–4 раз в месяц, длительность которых в среднем составляла 2 мин, для верификации диагноза потребовался широкий дифференциально-диагностический поиск для исключения таких состояний, как эпилептические пароксизмы, вертиго, гемиплегическая мигрень, метаболические (гипонатриемические) судороги, базилярная мигрень, транзиторные ишемические атаки (табл. 1) [1, 16, 26, 47].

Таблица 1. Основные симптомы заболеваний, рассматриваемых при проведении дифференциального диагноза

Table 1. Main symptoms of diseases considered in differential diagnosis

Заболeвание Disease	Симптомы Symptoms
Вертиго (доброкачественное пароксизмальное головокружение) Vertigo (benign paroxysmal vertigo)	Внезапное системное головокружение, атаксия, бледность кожных покровов, нистагм, последующий сон, возможна рвота, головные боли обычно отсутствуют. Длительность до нескольких минут Sudden systemic dizziness, ataxia, pale skin, nystagmus, subsequent sleep, vomiting is possible, headaches are usually absent. Duration up to several minutes
Гемиплегическая мигрень Hemiplegic migraine	Зрительная, слуховая, сенсорная или речевая аура, пульсирующая односторонняя головная боль, чувство покалывания в руке, распространяющееся вверх по руке, онемение на одной стороне тела, слабость или паралич одной стороны тела, потеря равновесия, головокружение, тошнота или рвота, потеря сознания Visual, auditory, sensory, or speech aura, throbbing one-sided headache, tingling sensation in the hand that spreads up the arm, numbness on one side of the body, weakness or paralysis on one side of the body, loss of balance, dizziness, nausea or vomiting, loss of consciousness
Базилярная мигрень Basilar migraine	Дизартрия, головокружение, шум в ушах, гипоакузия, диплопия, атаксия, пониженный уровень сознания, головная боль, чаще в затылочной области. По крайней мере 1 симптом ауры развивается постепенно в течение 5 и более минут. Два и более симптома возникают последовательно. Каждый отдельный симптом ауры длится 5–60 мин. По крайней мере 1 симптом ауры односторонний Dysarthria, dizziness, tinnitus, hypoacusis, diplopia, ataxia, decreased level of consciousness, headache, most often in the occipital region. At least one aura symptom develops gradually over 5 or more minutes. Two or more symptoms occur sequentially. Each individual aura symptom lasts 5–60 min. At least one aura symptom is unilateral
Эпизодические атаксии Episodic ataxias	Тип 1: кратковременные эпизоды мозжечковой атаксии, тошнота, рвота, головокружение, дизартрия, диплопия. Длительность от нескольких секунд до часов. Частота до 10–15 раз в сутки. У 50 % пациентов наблюдаются миокимии в межприступный период. Тип 2: провокация приступов (стресс, кофеин, физическая нагрузка). Атаксия, головокружение, тошнота, рвота, транзиторная гемиплегия, диплопия, дизартрия, нистагм, диффузная мышечная слабость. Сопровождается приступом мигрени у 50 % пациентов. Длительность от нескольких часов до нескольких дней Type 1: short-term episodes of cerebellar ataxia, nausea, vomiting, dizziness, dysarthria, diplopia. Duration from a few seconds to hours. Frequency up to 10–15 times a day. Myokymia is observed in the interictal period in 50 % of patients. Type 2: provocation of attacks (stress, caffeine, physical activity). Ataxia, dizziness, nausea, vomiting, transient hemiplegia, diplopia, dysarthria, nystagmus, diffuse muscle weakness. Accompanied by a migraine attack in 50 % of patients. Duration from several hours to several days
Метаболические (гипонатриемические) судороги Metabolic (hyponatremic) seizures	Билатеральные тонико-клонические судороги, но приступы могут быть фокальными, сопровождаются головной болью, заторможенностью, летаргией. Должна быть выявлена связь с электролитными нарушениями Bilateral tonic-clonic seizures, but attacks may be focal, accompanied by headache, lethargy, retardation. A link with electrolyte disturbances should be identified

Окончание табл. 1  
End of table 1

Заболевание Disease	Симптомы Symptoms
Транзиторные ишемические атаки Transient ischemic attacks	Общемозговые симптомы (головная боль, тошнота, спутанность/потеря сознания) + очаговая неврологическая симптоматика (афазия, дизартрия, парезы). Длительность от 1–2 мин до 24 ч с полным восстановлением функций, может сопровождаться легкой органической симптоматикой General cerebral symptoms (headache, nausea, confusion/loss of consciousness) + focal neurological symptoms (aphasia, dysarthria, paresis). Duration from 1–2 minutes to 24 hours with full restoration of functions, may be accompanied by mild organic symptoms
Эпилепсия Epilepsy	Эпилептиформная активность и электроэнцефалографические паттерны приступов Epileptiform activity and electroencephalographic patterns of seizures

Проанализировав все возможные варианты, мы пришли к выводу, что основной причиной данных состояний могли быть гипонатриемические судороги, эпилепсия или транзиторные ишемические атаки.

В связи с наличием у ребенка электролитных нарушений на фоне основного заболевания в первую очередь исключались гипонатриемические судороги.

Изменения уровня натрия и осмолярности крови могут приводить к энцефалопатии, заключающейся в депрессии нейрональной активности и проявляющейся головной болью, заторможенностью и летаргией, обычно сочетающимися с признаками возбудимости. Приступы, возникающие у пациентов с нарушениями натриевого обмена, гипокальциемией, гипомагниемией, обычно генерализованные, тонико-клонические, но также могут быть фокальными [3, 5, 8].

У нашего пациента при проведении биохимического анализа крови гипонатриемии не было выявлено; таким образом было подтверждено отсутствие связи между электролитными нарушениями и судорогами.

В качестве следующей причины пароксизма была рассмотрена эпилепсия.

Ребенку был проведен видеоэлектроэнцефалографический мониторинг. В конце пробы с гипервентиляцией мальчик начал плакать, пожаловался на головную боль, сознание не было нарушено, двигательная активность сохранялась в полном объеме. В течение 40 с ребенок успокоился. Повторный эпизод произошел в периоде постгипервентиляции, с развитием паралича в правой руке, при этом сознание не было нарушено, речь была нормальной. Продолжительность эпизода – до 2 мин с последующим постепенным восстановлением функции руки в течение 30–40 с. На электроэнцефалограмме во время зарегистрированных событий сохранялась диффузная медленноволновая активность с акцентом в передних отделах; эпилептиформной активности и электроэнцефалографических паттернов приступов не зарегистри-

ровано. Таким образом, диагноз эпилепсии был исключен. С учетом симптоматики предполагалось, что с наибольшей вероятностью данные состояния являлись проявлением транзиторных ишемических атак, в связи с чем ребенку была проведена МРТ головного мозга – при нативном исследовании головного мозга в стандартных импульсных последовательностях патологических изменений не выявлено.

Вторым этапом исследования было проведение бесконтрастной МРА головного мозга: визуализировались множественные извитые мелкие (1,0–2,0 мм) сосудистые структуры в области подкорковых структур, гипоталамуса, сегментов А1 передних мозговых артерий, сегментов М1 средних мозговых артерий, сегментов Р1 и Р2 задних мозговых артерий. Выявлены МР-признаки окклюзионного сосудистого заболевания, с преимущественным поражением клиновидных и супраклиноидных сегментов обеих внутренних сонных артерий, а также артерий виллизиева круга (БММ или СММ, стадия III по J. Suzuki). МР-ангиографические признаки снижения кровотока и перфузии в бассейнах левых передней и средней мозговых артерий приведены на рис. 1.



Рис. 1. Бесконтрастная магнитно-резонансная ангиография головного мозга

Fig. 1. Non-contrast magnetic resonance angiography of the brain

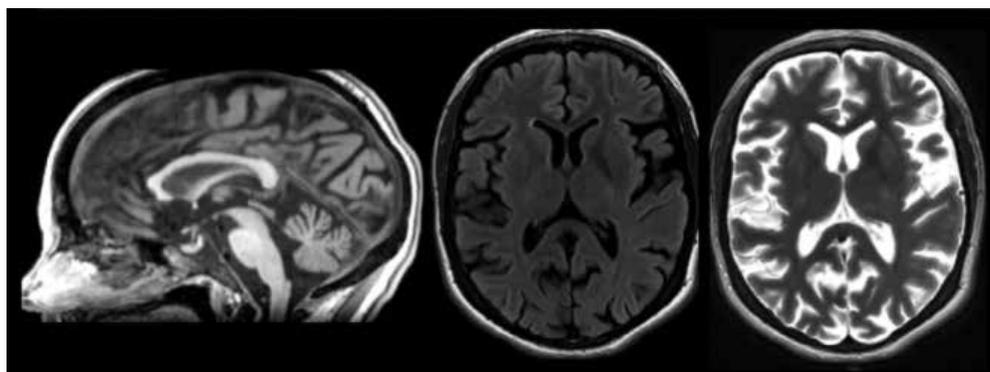


Рис. 2. Атрофия коры головного мозга при цистинозе  
Fig. 2. Atrophy of the cerebral cortex in cystinosis

Выявленные по данным МРА изменения сосудов головного мозга у ребенка с нефропатическим цистинозом, который является лизосомальной болезнью накопления с полисистемным поражением, в том числе и головного мозга, потребовали дифференциального анализа первичности (БММ) или вторичности (СММ) данных изменений. Для пациентов с нефропатическим цистинозом (как правило, взрослых) характерны следующие изменения со стороны нервной системы:

- энцефалопатия;
- атрофия коры головного мозга (рис. 2);
- кальцификация головного мозга;
- внутричерепная гипертензия;
- снижение нейрокогнитивных функций – 29 %;
- судорожный синдром – 11 %;
- дефекты памяти – 17 %;
- мозжечковые и пирамидные признаки;
- генерализованная вакуолярная миопатия – 50 % (рис. 3);
- прогрессирующая мышечная слабость;
- рестриктивные дыхательные нарушения – 69 %;
- дисфагия – >60 % [44].



Рис. 3. Генерализованная вакуолярная миопатия  
Fig. 3. Generalized vacuolar myopathy

Анализ литературы не выявил ни одного описания сочетания нефропатического цистиноза и СММ, что позволило нам предположить наличие у нашего пациента сочетания 2 крайне редких состояний: цистиноза и БММ (стадия III) с осложнением в виде транзиторных эпизодов нарушения мозгового кровообращения.

Ребенок был консультирован нейрохирургом в Национальном медицинском исследовательском центре нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко для решения вопроса об оперативном лечении.

В рамках предоперационного обследования повторная МРТ головного мозга и МРА выявили картину сужения интракраниальных сегментов внутренней сонной артерии с 2 сторон, расширения позвоночных, базилярных, задних соединительных и пиальных сосудов. Обнаружен перфузионный дефицит II степени с 2 сторон по данным ASL-перфузии.

Через 17 мес от момента появления первого приступа ребенку было проведено хирургическое лечение – этапная комбинированная реваскуляризация обоих полушарий головного мозга (создание экстра-интракраниального анастомоза между лобной ветвью поверхностной височной артерии и средней височной корковой ветвью М4 бассейна средней мозговой артерии слева, энцефало-дуро-миосинангиоз слева).

На 2-е сутки после операции проведена МРТ головного мозга: послеоперационные изменения без признаков хирургических осложнений.

В течение года после хирургического лечения у ребенка не наблюдалось приступов, неврологический статус без особенностей.

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует трудности дифференциальной диагностики причин развития приступов спутанности сознания, а также первичного или вторичного характера сосудистых изменений головного мозга, ассоциированных с БММ или СММ. После анализа вероятных изменений со стороны центральной нервной системы

при цистинозе был сделан вывод о том, что основное заболевание не может являться причиной выявленных изменений, и при наблюдении данного пациента мы столкнулись с 2 независимыми состояниями, что потребовало командного подхода к определению тактики лечения и дальнейшего наблюдения.

Своевременная верификация диагноза и успешное хирургическое лечение позволили не только улучшить дальнейший прогноз течения заболевания, но и повысить качество жизни пациента за счет купирования эпизодов ишемии головного мозга и предотвращения формирования неврологического дефицита.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Белоусова Е.Д., Володавц Д.В. Эпизодические атаксии. Трудный пациент 2006;37–41. Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/n/epizodicheskie-ataksii/viewer>.  
Belousova E.D., Vlodavets D.V. Episodic ataxia. Trudnyy patsient = Difficult Patient 2006;37–41. (In Russ.).
2. Есин Р.Г., Исаева Ю.Н., Горобец Е.А. и др. Болезнь моямоа. Журнал неврологии и психиатрии 2016;(4):74–8. DOI: 17116/jnevro20161164174-78  
Esin R.G., Isaeva Yu.N., Gorobets E.A. et al. Moyamoya disease. Zhurnal neurologii i psikiatrii = Journal of Neurology and Psychiatry 2016;(4):74–8. (In Russ.). DOI: 17116/jnevro20161164174-78
3. Щедеркина И.О., Орлова К.А., Колтунов И.Е. и др. Сложности дифференциальной диагностики эпилептических и гипсикальциемических судорог у детей и подростков. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2018;10(1S):66–74. DOI: 10.14412/2074-2711-2018-1S-66-74  
Shchederkina I.O., Orlova K.A., Koltunov I.E. et al. Difficulties in differential diagnosis of epileptic and hypocalcemic seizures in children and adolescents. Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics 2018;10(1S):66–74. (In Russ.). DOI: 10.14412/2074-2711-2018-1S-66-74
4. Arias E.J., Derdeyn C.P., Dacey R.G.Jr., Zipfel G.J. Advances and surgical considerations in the treatment of moyamoya disease. Neurosurgery 2014;74:S116. DOI: 10.1227/NEU.0000000000000229
5. Beghi E., Carpio A., Forsgren L. et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. Epilepsia 2010;51:671–5. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02285
6. Brosius S.N., Vossough A., Fisher M.J. et al. Characteristics of moyamoya syndrome in pediatric patients with neurofibromatosis type 1. Pediatr Neurol 2022;134:85. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2022.05.013
7. Carlson C.B., Harvey F.H., Loop J. Progressive alternating hemiplegia in early childhood and basal arterial stenosis and telangiectasia (moyamoya syndrome). Neurology 1973;23:734. DOI: 10/1212/wnl.23.7.734
8. Castilla-Guerra L., del Carmen Fernandez-Moreno M., Lopez-Chozas J.M., Fernandez-Bolanos R. Electrolytes disturbances and seizures. Epilepsia 2006;47(12):1990–8. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00861
9. Cerrato P., Grasso M., Lentini A. et al. Atherosclerotic adult moyamoya disease in a patient with hyperhomocysteinaemia. Neurol Sci 2007;28:45. DOI: 10.1007/10072-007-0748-6
10. Cherqui S., Courtoy P.J. The renal Fanconi syndrome in cystinosis: Pathogenic insights and therapeutic perspectives. Nat Rev Nephrol 2017;13:115–31. DOI: 10.1038/nrneph.2016.182
11. Chie N., Takeshi M., Ryo U. et al. Moyamoya disease with epileptic nystagmus: A case report. J Clin Neurosci 2019;70:251–4. DOI: 10.1016/j.jocn.2019.08.069
12. Choi J.U., Kim D.S., Kim E.Y., Lee K.C. Natural history of moyamoya disease: Comparison of activity of daily living in surgery and non surgery groups. Clin Neurol Neurosurg 1997;99(Suppl 2): S11–8. DOI: 10.1016/s0303-8467(97)00033-4
13. Czartoski T., Hallam D., Lacy J.M. et al. Postinfectious vasculopathy with evolution to moyamoya syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;76:256–9. DOI: 10.1136/jnnp.2004.041046
14. Duan L., Wei L., Tian Y. et al. Novel susceptibility loci for moyamoya disease revealed by a genome-wide association study. Stroke 2018;49:11–8. DOI: 10.1161/strokeaha.117.017430
15. Emma F., Nesterova G., Langman C. et al. Nephropathic cystinosis: an international consensus document. Nephrol Dial Transplant 2014;29(4):87–94. DOI: 10.1093/ndt/gfu090
16. Filippopoulos F.M., Schnabel L., Dunker K. et al. Episodic ataxias in children and adolescents: Clinical findings and suggested diagnostic criteria. Front Neurol Sec Pediatric Neurology 2022;13:24. DOI: 10.3389/fneur.2022.1016856
17. Frechette E.S., Bell-Stephens T.E., Steinberg G.K., Fisher R.S. Electroencephalographic features of moyamoya in adults. Clin Neurophysiol 2015;126:481. DOI: 10.1016/j.clinph.2014.06.033
18. Fung L.W., Thompson D., Ganesan V. Revascularisation surgery for paediatric moyamoya: A review of the literature. Childs Nerv Syst 2005;21(5):358. DOI: 10.1007/s00381-004-1118-9
19. Gahl W.A., Thoene J.G., Schneider J.A. Cystinosis. N Engl J Med 2002;347:111–21. DOI: 10.1056/NEJMr020552
20. Guidelines for diagnosis and treatment of moyamoya disease (spontaneous occlusion of the circle of Willis). Neurol Med Chir (Tokyo) 2012;52(5):245–66. DOI: 10/2176/nmc.52245
21. Gupta M., Choudhri O.A., Feroze A.H. et al. Management of moyamoya syndrome in patients with Noonan syndrome. J Clin Neurosci 2016;28:107–11. DOI: 10.1016/j.jocn.2015.11.017
22. Ihara M., Yamamoto Y., Hattori Y. et al. Moyamoya disease: Diagnosis and interventions. Lancet Neurol 2022;21:747–58. DOI: 10/1016/S1474-4422(22)00165-X
23. Ikeda H., Sasaki T., Yoshimoto T. et al. Mapping of a familial moyamoya disease gene to chromosome 3p24.2–p26. Am J Hum Genet 1999;64:533–7. DOI: 10.1086/302243
24. Imaizumi M., Nukada T., Yoneda S. et al. Tuberos sclerosis with moyamoya disease. Case report. Med J Osaka Univ 1978;28:345–53.
25. Inoue T.K., Ikezaki K., Sasazuki T. et al. Linkage analysis of moyamoya disease on chromosome 6. J Child Neurol 2000;15:179–82. DOI: 10.1177/088307380001500307
26. Irene T., Francesco B. First attack and clinical presentation of hemiplegic migraine in pediatric age: A multicenter retrospective study and literature review. Front Neurol 2019;10:1079. DOI: 10.3389/fneur.2019.01079
27. Jea A., Smith E.R., Robertson R., Scott R.M. Moyamoya syndrome associated with Down syndrome: Outcome after surgical revascularization. Pediatrics 2005;116:694. DOI: 10.1542/peds.2005-0568
28. Jia Lu., Qing X., Tuanfeng Y. et al. Electroencephalographic features in pediatric patients with moyamoya disease in China. Rong Wang Chinese Neurosurg J 2020;6:3 DOI: 10.1186/s41016-019-0179-2
29. Kamada F., Aoki Y., Narisawa A. et al. A genome-wide association study identifies *RNF213* as the first moyamoya disease gene. J Hum Genet 2011;56(1):34–40. DOI: 10.1038/jhg.2010.132

30. Kang H.S., Kim J.H., Phi J.H. et al. Plasma matrix metalloproteinases, cytokines and angiogenic factors in moyamoya disease. *J Neuro Neurosurg Psychiatry* 2010;81:673. DOI: 10.1136/jnnp.2009.191817
31. Kaoru Sakurai K., Horiuchi Y., Ikeda H. et al. A novel susceptibility locus for moyamoya disease on chromosome 8q23. *J Hum Genet* 2004;49:278. DOI: 10/1007/s10038-004-0143-6
32. Kawai M., Nishikawa T., Tanaka M. et al. An autopsied case of Williams syndrome complicated by moyamoya disease. *Acta Paediatr Jpn* 1993;35:63. DOI: 10.1111/j1442-200x.1993.tb03009
33. Kim S.K., Seol H.J., Cho B.K. et al. Moyamoya disease among young patients: Its aggressive clinical course and the role of active surgical treatment. *Neurosurgery* 2004;54(4):840. DOI: 10.1227/01.neu.0000114140.41509.12
34. Kitano S., Sakamoto H., Fujitani K., Kobayashi Y. Moyamoya disease associated with a brain stem glioma. *Childs Nerv Syst* 2000;16:251–5. DOI: 10.1007/s003810050508
35. Lee S.J., Ahn J.Y. Stenosis of the proximal external carotid artery in an adult with moyamoya disease: Moyamoya or atherosclerotic change? *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2007;47:356–9. DOI: 10.2176/nmc.47.356
36. Lee S., Rivkin M.J., Kirton A. et al. Moyamoya disease in children: Results from the international pediatric stroke study. *J Child Neurol* 2017;32:924–9. DOI: 10.1177/0883073817718730
37. Meyer S., Zanardo L., Kaminski W.E. et al. Elastosis perforans serpiginosa-like pseudoxanthoma elasticum in a child with severe moyamoya disease. *Br J Dermatol* 2005;153:431. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2005.06658
38. Mineharu Y., Takenaka K., Yamakawa H. et al. Inheritance pattern of familial moyamoya disease: Autosomal dominant mode and genomic imprinting. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:1025. DOI: 10/1136/jnnp.2006.096040
39. Nijasri Charnnarong S., José B., Nordli D. et al. Moyamoya disease and moyamoya syndrome: Etiology, clinical features, and diagnosis. Available at: <https://pro.uptodatefree.ir/Show/1131>.
40. Nzwalo H., Santos V., Gradil C. et al. Caucasian familial moyamoya syndrome with rare multisystemic malformations. *Pediatr Neurol* 2013;48:240–3. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2012.11.009
41. Park M., Helip-Wooley A., Thoene J. Lysosomal cysteine storage augments apoptosis in cultured human fibroblasts and renal tubular epithelial cells. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2878–87. DOI: 10.1097/01.asn.0000036867.49866.59
42. Rocha R., Soro I., Leitão A. et al. Moyamoya vascular pattern in Alagille syndrome. *Pediatr Neurol* 2012;47:125. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2012.04.014
43. Scott R.M., Smith E.R. Moyamoya disease and moyamoya syndrome. *N Engl J Med* 2009;360:1226. DOI: 10.1056/NEJMra0804622
44. Servais A., Saitovitch A., Hummel A. et al. Central nervous system complications in adult cystinosis patients. *J Inherit Metab Dis* 2020;43(2):348–56. DOI: 10.1002/jimd.12164
45. Smith E.R., Scott R.M. Spontaneous occlusion of the circle of Willis in children: Pediatric moyamoya summary with proposed evidence-based practice guidelines. A review. *J Neurosurg Pediatr* 2012;9:353. DOI: 10.3171/2011.12.PEDS1172
46. Spengos K., Tsivgoulis G., Toulas P. et al. Hyperventilation-enhanced chorea as a transient ischemic phenomenon in a patient with moyamoya disease. *Eur Neurol* 2004;51:172. DOI: 10.1159/000077665
47. Sui-yi X., Hui-Juan L., Jing H. et al. Migraine with brainstem aura accompanied by disorders of consciousness. *J Pain Res* 2021;14:1119–27. DOI: 10.2147/JPR.S305483
48. Teo M., Johnson J.N., Bell-Stephens T.E. et al. Surgical outcomes of Majewski osteodysplastic primordial dwarfism type II with intracranial vascular anomalies. *J Neurosurg Pediatr* 2016; 25:717. DOI: 103171/2016.6.PEDS16243
49. Tokuç G., Minareci O., Yavuzer D. et al. Moyamoya syndrome in a child with hyperphosphatasia. *Pediatr Int* 1999;41:399.
50. Yamada I., Himeno Y., Matsushima Y., Shibuya H. Renal artery lesions in patients with moyamoya disease: Angiographic findings. *Stroke* 2000;31:733. DOI: 10/1161/01.str.31.3.733
51. Yonggang M., Meng Zh. Risk factors for epilepsy recurrence after revascularization in pediatric patients with moyamoya disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2018;26:740–6. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.06.012

**ORCID авторов / ORCID of authors**

A.M. Пивоварова / A.M. Pivovarova: <https://orcid.org/0000-0002-7520-1072>  
 С.В. Папиз / S.V. Papizh: <https://orcid.org/0000-0001-6459-2795>  
 Д.О. Казаков / D.O. Kazakov: <https://orcid.org/0000-00033071-578X>  
 З.К. Горчханова / Z.K. Gorchkhanova: <https://orcid.org/0000-0001-9286-7805>  
 И.А. Мельников / I.A. Melnikov: <https://orcid.org/0000-0002-2910-3711>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.  
**Funding.** The work was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Родители пациента подписали информированное согласие на публикацию его данных.  
**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** Parents of patient signed an informed consent for the publication of his data.

**Статья поступила:** 23.05.2024. **Принята к публикации:** 21.10.2024. **Опубликована онлайн:** 23.01.2025.  
**Article submitted:** 23.05.2024. **Accepted for publication:** 21.10.2024. **Published online:** 23.01.2025.