



Библиотека
врача-специалиста

Генетика
Неврология

Г.Е. Руденская, Е.Ю. Захарова

Наследственные нейрометаболические болезни юношеского и взрослого возраста



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2018

Глава 3

Пероксисомные болезни

Пероксисомы — небольшие клеточные органеллы, окруженные одной мембраной. Подобно митохондриям они участвуют в окислении жиров и многих других соединений. Ферментная система пероксисом выполняет ряд уникальных функций, важнейшими из них являются: β -окисление неразветвленных насыщенных жирных кислот с очень длинной цепью (ННЖКОДЦ или, как широко принято, ОДЦЖК); превращение тригидрокси- и дигидроксихолестановых кислот в холевую и дезоксихолевую кислоты соответственно; α -окисление фитановой кислоты в пристановую кислоту; синтез плазмалогенов (начальные стадии); детоксикация перекиси водорода. По биохимическим механизмам патогенеза пероксисомные болезни подразделяют на две группы: 1) связанные с нарушением биогенеза пероксисом и 2) обусловленные недостаточностью какого-либо одного пероксисомного фермента или белка. Первая группа включает ряд тяжелых врожденных/младенческих форм, преимущественно раннелетальных: многочисленные варианты синдрома Целлвегера, точечную ризомелическую хондродисплазию и другие дефекты биогенеза пероксисом. Во вторую группу входят адренолейкодистрофия (АЛД), болезнь Рефсума и недавно выделенные очень редкие формы.

3.1. АДРЕНОЛЕЙКОДИСТРОФИЯ

Адренолейкодистрофия (АЛД; OMIM 300100) — болезнь с X-сцепленным рецессивным наследованием, связанная с мутациями гена *ABCD1*. Первые описания АЛД, называвшейся до 1970 г. болезнью Аддисона—Шильдера или

псевдосклерозом Шильдера, относятся к началу XX в., она встречается повсеместно и по распространенности не только превосходит другие пероксисомные болезни, вместе взятые, но считается самой частой среди лейкодистрофий. В ряде исследований обобщены данные о сотнях больных (Sereni et al., 1993; Moser et al., 2001; Suzuki et al., 2005). В странах Запада *частота* составляет не менее 1:100 тыс. новорожденных мальчиков (Bezman et al., 2001; Moser et al., 2015; Steinberg et al., 2015), ниже — в Норвегии: 0,8 (Horn et al., 2013), в Австралии и юго-восточной Азии — 1,6 (Kirk et al., 1998), Японии — 2,0–3,3 (Takemoto et al., 2002). Диапазон показателей больше отражает полноту выявления, чем межпопуляционные различия: убедительных данных о территориальном или этническом накоплении АД нет.

Наш материал косвенно подтверждает распространенность АД: за период 1995–2014 гг. она диагностирована в 119 неродственных семьях (Куркина и др., 2015).

Биохимическая диагностика основана на исследовании метаболизма ОДЦЖК. В плазме крови или культуре кожных фибробластов определяют содержание докозановой (C_{22}), тетракозановой (C_{24}) и гексакозановой (C_{26}) кислот, а также соотношение C_{24}/C_{22} и C_{26}/C_{22} ; три последних показателя (повышение) диагностически наиболее значимы.

ДНК-диагностика появилась после идентификации гена *ABCD1* в 1993 г., в лаборатории НБО МГНЦ она проводится с 1999 г. Ген кодирует пероксисомный трансмембранный белок-переносчик из суперсемейства АТФ-связывающей кассеты. Мутации *ABCD1* многообразны, в большинстве семей индивидуальны и выявляются у всех больных с биохимически верифицированным диагнозом (Ломоносова, 2006; Куркина и др., 2015; Moser et al., 2015). Зарегистрировано около 650 мутаций (HGMD). Анализ ОДЦЖК, как правило, надежен для подтверждения диагноза у больных, в том числе на доклинической стадии. ДНК-анализ с диагностической целью нужен в редких случаях с сомнительными биохимическими данными или при невозможности биохимической диагностики, но необходим для последующего МГК в семье. Если речь идет о клиническом диагнозе АД, тем более уже подтвержденном биохимически (чаще это так), секвенируют ген *ABCD1*, и методы NGS не требуются. Однако при их использовании возможна неожиданная находка: АД, не предполагавшаяся клинически. В нашей лаборатории с помощью NGS-панели «лейкодистрофии/лейкоэнцефалопатии», в которую входит ген *ABCD1*, выявлена поздняя АД с атипичной МРТ-картиной (неопубликованные данные).

На **клиническом этапе** диагностики важнейшая роль принадлежит инструментальным методам, особенно МРТ мозга, и эндокринологическому обследованию.

АЛД не является редкой или «новой» болезнью, но ее поздние формы недоучитываются в практике. Болезнь отличается выраженным разнообразием. Существует *несколько фенотипов*, различающихся по возрасту начала (появления неврологических симптомов), тяжести и удельному весу поражения тканей-мишеней — белого вещества головного и спинного мозга, миелиновых оболочек периферических нервов, коры надпочечников. Частыми являются детская церебральная АЛД, начинающаяся до 10 лет (чаще в 5–8 лет) и быстро приводящая к глубокой психоневрологической инвалидизации и летальному исходу, а также относительно «мягкая» взрослая форма — адреномиелонейропатия. Реже встречаются тяжелые юношеская и взрослая церебральные формы (начало в 10–20 и после 20 лет соответственно). Очень редкий поздний вариант имитирует спиноцеребеллярную атаксию. Преимущественно поздний фенотип — проявления гетерозиготности у женщин.

Хроническая надпочечниковая недостаточность характерна для всех форм, кроме «женской», а также может быть единственным проявлением болезни: фенотип изолированной эндокринной патологии составляет менее 10%. У молодых больных «изолированная» надпочечниковая недостаточность бывает начальной стадией другой формы. Так, у нашего 17-летнего больного с надпочечниковой недостаточностью не было неврологических жалоб и симптомов, но при ЭНМГ выявлена полинейропатия, то есть доклиническая стадия адреномиелонейропатии. Развитие лабораторной диагностики привело к выделению «бессимптомной» АЛД, выявляемой при обследовании семей, чаще это доклиническая стадия, со временем трансформирующаяся в ту или иную клиническую форму, но манифестация может быть очень поздней, даже после 65 лет (Moser et al., 2015); известны бессимптомные случаи у взрослых с изменениями МРТ (Van Geel et al., 1994). Попытки объяснить фенотипическое многообразие АЛД типом мутаций *ABCD1* продолжаются, однако многократно показано отсутствие связи генотипа с клиническим и биохимическим фенотипом АЛД. О том, что характер мутации не является определяющим в формировании фенотипа, свидетельствует характерное для АЛД внутрисемейное сочетание разных форм (Ломоносова и др., 2006; Van Geel et al., 1994; Moser et al., 2001, 2015; Dumič et al., 2002; Coll et al., 2005). Moser и соавт. (2001) наблюдали сочетание детской церебральной АЛД и адреномиелонейропатии в 50% семейных случаев, а в пределах ядерных семей — в 26%; по данным Van Geel и соавт. (1994), разные формы встретились в 40% родословных, в том числе у sibсов. В семье с четырьмя больными братьями двое страдали детской церебральной АЛД, один — юношеской церебральной, у одного была изолированная надпочечниковая недостаточность,

у матери — клинические проявления носительства (Shaw-Smith et al., 2004). Даже у монозиготных близнецов описана дискордантность по наличию АДД (Korenke et al., 1996) или ее форме (Sobue et al., 1994). Внутрисемейное сочетание разных фенотипов неоднократно встречалось в наших наблюдениях. На практике эту особенность надо учитывать при сборе генеалогических данных. Природа дополнительных факторов, определяющих фенотип АДД, не выяснена, наличие аутосомного гена-модификатора не нашло подтверждения (Holzinger et al., 2003).

Адреномиелонейропатию ставят на второе место в структуре болезни после детской церебральной формы (около 25%), однако ряд авторов считает ее не менее и даже более частой (40–45%), но хуже выявляемой (Van Geel et al., 2001; Moser et al., 2004, 2015; Steinberg et al., 2015). Неврологические симптомы — нижний спастический парапарез, периферическая полинейропатия (преимущественно аксональная), расстройства мочеиспускания, импотенция, вегетативные расстройства — чаще появляются на 3–4-м десятилетиях, иногда позже. Типична ранняя алопеция. МРТ не изменена или выявляет поражение пирамидных путей (Sedel et al., 2006). Однако по мере прогрессирования болезни примерно у половины больных в процесс вовлекается головной мозг. Чаще это выявляется только при МРТ и других исследованиях без клинических симптомов, но у 10–20% больных развиваются поведенческие, когнитивные, мнестические расстройства. Такие случаи, названные «церебральной адреномиелонейропатией» (в отличие от церебральной АДД взрослых), имеют худший прогноз, чем «чистая» адреномиелонейропатия, их риск выше при начале в 20–35 лет и снижается после 45 лет (Kemp et al., 2012; De Beer et al., 2014). Надпочечниковая недостаточность выявляется у большинства больных и обычно намного опережает неврологические симптомы: интервал может достигать 29 (Ronghe et al., 2002) и даже 38 лет (Suryawanshi et al., 2015). Описан больной, у которого с подросткового возраста, кроме надпочечниковой недостаточности, были другие эндокринные расстройства (гипотиреоз, дефицит гормона роста), а парапарез появился на 3-м десятилетии, после чего диагностировали адреномиелонейропатию (Triantafyllou et al., 2014).

Структура *наших наблюдений АДД* сдвинута в сторону детской церебральной формы (отчасти потому, что семьи с больными детьми чаще обращаются в МГК). Из 143 обследованных больных — членов 119 семей на долю адреномиелонейропатии пришлось лишь 16% (Куркина и др., 2015). Однако с учетом генеалогических данных эта доля больше: в ряде родословных выявлены нераспознанные случаи адреномиелонейропатии у родственников: неврологические симптомы расценивались как

рассеянный склероз, наследственная спастическая параплегия, посттравматические или вертеброгенные нарушения, а надпочечниковая недостаточность была пропущена либо считалась независимой.

В табл. 6 суммированы наши данные о 10 пробандах с адреномиелонейропатией; 8 клинически обследованы нами (наблюдения 1–7, 9); о двоих (наблюдения 8, 10) имелись медицинские сведения, один из них (наблюдение 8) описан ранее (Мозолевский, Солоха, 2000). В наблюдениях 1–9 диагноз подтвержден анализом ОДЦЖК, в 5 из них также анализом ДНК; в наблюдении 10 проведена посмертная ДНК-диагностика. Табл. 6 демонстрирует типичную в целом клиническую картину адреномиелонейропатии и значительную отсроченность диагноза в большинстве случаев, даже семейных, четко указывающих на X-сцепленное наследование (наблюдения 1, 4). В наблюдениях 2 (рис. 17) и 4 старшие больные родственники имели ошибочный диагноз рассеянного склероза, вначале предполагавшийся и у пробандов. До обращения в МГНЦ у 4 больных предполагались другие диагнозы, явных симптомов надпочечниковой недостаточности у них не было, эндокринологическое обследование не проводилось. Из 6 больных, направленных с подозрением на адреномиелонейропатию, у троих диагноз был предположен неврологом, у двоих — эндокринологом, в наблюдении 10 диагноз установлен посмертно. Срок от начала неврологических расстройств до диагноза составил 4–12 лет. В случаях

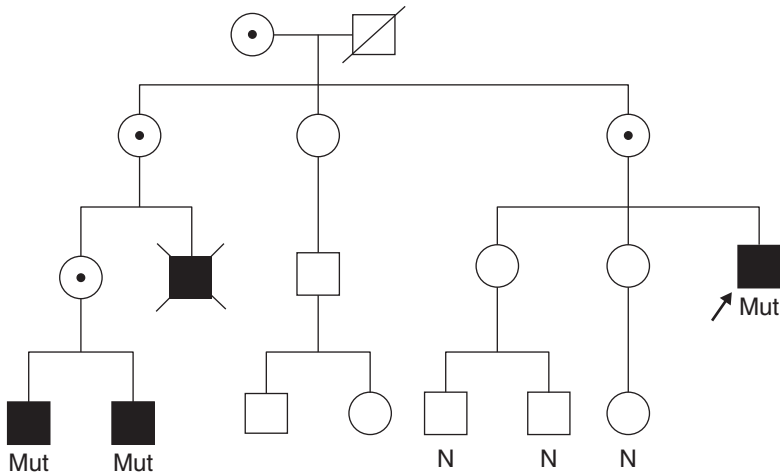


Рис. 17. Родословная семьи М. Диагноз: адренолейкодистрофия (адреномиелонейропатия у пробанда)

Таблица 6. Клинико-генеалогические характеристики адреномиелонейропатии

Наблюдение	Возраст, годы	Предварительный диагноз	Семейная отягощенность	Неврологические		
				возраст начала, годы	СП	нейропатия
1	27	АМН	+	23	+	+
2	22	НМСН с пирамидными симптомами	+	18	+	+
3	29	НСП	—	18	+	+
4	32	АМН	+	22	++	+
5	24	Нейродегенерация	—	20	++	?
6	26	СЦА	—	23	+	?
7	34	АМН	—	26	+	+
8	36	АМН	—	28	+	+
9	27	АМН	—	25	+	?
10	36 £	АМН	—	30	++	+

Примечание. АМН — адреномиелонейропатия; СП — спастический парапарез; НМСН — плегия; СЦА — спиноцеребеллярная атаксия; НН — надпочечниковая недостаточность;

с надпочечниковой недостаточностью ее признаки значительно опережали неврологические симптомы, но выявление тоже было отсроченным.

Примером служит наблюдение 8: у больного (врача-терапевта) с 13–14 лет появились явные симптомы надпочечниковой недостаточности, с 15 лет алоpecia, с 30 — недержание мочи и импотенция, с 32 — умеренно выраженные спастичность и полинейропатия, в 36 лет заподозрили адреномиелонейропатию и только тогда выявили тяжелую надпочечниковую недостаточность. Заместительная гормональная терапия улучшила общее состояние, больной возобновил работу, но неврологические симптомы медленно прогрессировали.

Неоднократная МРТ в наблюдениях 1–8 была нормальной, в наблюдениях 9 и 10 диагностирована церебральная адреномиелонейропатия. У 27-летнего больного с негрубыми когнитивными расстройствами (наблюдение 9) изменения МРТ ограничивались поражением пирамидных

у 10 неродственных больных

расстройства	НН, начало/ диагноз, годы	Алопеция	Семейное положение	Дополнения
тазовые				
—	10/15	—	Не женат	Больны 2 полусибса и мать
+/?	— Н/о	—	Не женат	Болен двоюродный брат; выявлены два досимптомных случая
—	— Н/о	+	Женат	—
+/+	Детский/28	—	Женат; сын	Болен дед
+/+	— Н/о	+	Не женат	—
—	— Н/о	+	Женат	Атаксия
++/++	15/20	+	Не женат	—
+/+	13/36	+	Женат; дочь	Вовлечение высших психических функций (при инструментальном обследовании)
+/?	Детский/15	+	Не женат	Когнитивные расстройства; МРТ: поражение пирамидных путей
+/?	Детский/14	?	Женат; сын	Когнитивные расстройства; МРТ: очаги демиелинизации

наследственная моторно-сенсорная нейропатия; НСП — наследственная спастическая пара-
Н/о — эндокринологически не обследован; ‡ — смерть.

путей, небольшой стаж болезни не позволяет исключить утяжеление в дальнейшем. У второго больного (наблюдение 10) в 30 лет появились когнитивно-мнестические расстройства; при МРТ найдены два очага демиелинизации; в 35 лет перестал ходить, через год умер. Аденомиелонеуропатия была подтверждена ДНК-анализом образцов тканей.

Важный диагностический признак — ранняя алопеция. У больного без надпочечниковой недостаточности и с умеренной атаксией (наблюдение 6) именно алопеция позволила нам предположить аденомиелонеуропатию.

В литературе описаны атипичные случаи.

У больного-китайца диагноз установили лишь в 57 лет. В 4 года выявили надпочечниковую недостаточность, но заместительную терапию не получал; с 42 лет появились умеренный спастический парез, атаксия, расстройства чувствительности и мочеиспускания,

в 56 лет (!) — гинекомастия и другие признаки гипогонадизма, алопеции не было; на фоне начатой гормональной терапии уменьшилась общая слабость. Необычны позднее появление неврологических симптомов, очень поздний гипогонадизм и большая продолжительность жизни при нелеченой надпочечниковой недостаточности (Suryawanshi et al., 2015).

Еще более поздним был диагноз атипичной аденомиелонеуропатии у больного из норвежской семьи. Отец страдал ДОФА-чувствительным паркинсонизмом; другой семейной отягощенности не было. В 51 год отмечены признаки спастического парапареза, но ходил в пешие походы, бегал. В 57 лет появились симптомы акинетико-ригидного паркинсонизма, практически исчезнувшие на фоне препаратов L-ДОФА; работал с полной нагрузкой, занимался спортом. В 61 год в связи с негрубым спастическим парапарезом заподозрили аденомиелонеуропатию. При обследовании выявлена субклиническая полинейропатия, исключена надпочечниковая недостаточность; частичная алопеция не была ранней и имела также у отца. У больного и здоровой дочери найдены типичное изменение ОДЦЖК в крови и кожных фибробластах и ранее не описанная мутация *ABCD1*. Диагностирована атипично «мягкая» аденомиелонеуропатия без надпочечниковой недостаточности; паркинсонизм расценен как независимый (Horn et al., 2016).

Несмотря на расстройства половой функции, фертильность больных мало страдает, как показало, например, обследование 17 парных 24–48 лет (16 с аденомиелонеуропатией, один бессимптомный носитель мутации). Уровень тестостерона сыворотки был на нижней границе нормы, уровень лютеинизирующего гормона повышен у 57%, фолликулостимулирующего — у 43%. Из 11 женатых больных 9 имели потомство (в общей сложности 13 детей); снижение фертильности не отличалось от показателя в польской популяции: 18 и 15% (Stradomska et al., 2012). Из 8 наших больных старше 25 лет пятеро были женаты: трое имели детей, две семьи (наблюдения 3 и 6) планировали деторождение.

Юношеская церебральная форма, составляющая 5–10% в структуре АЛД, качественно сходна с детской церебральной, возрастная граница между ними (10 лет) достаточно условна; верхней возрастной границей считается конец 2-го десятилетия, но чаще болезнь начинается до 13–14 лет, течет быстро и тяжело (как и у большинства наших больных с этой формой). Вместе с тем некоторые случаи имеют более легкое и медленное течение, сближающее их с поздними фенотипами.

Примером является 21-летний пробанд в **семье С**. (рис. 18). Четверо умерших больных, включая дизиготного близнеца пробанда, по описанию имели картину детской церебральной АЛД с началом в 6–8 лет и смертью через 2–4 года; диагноз

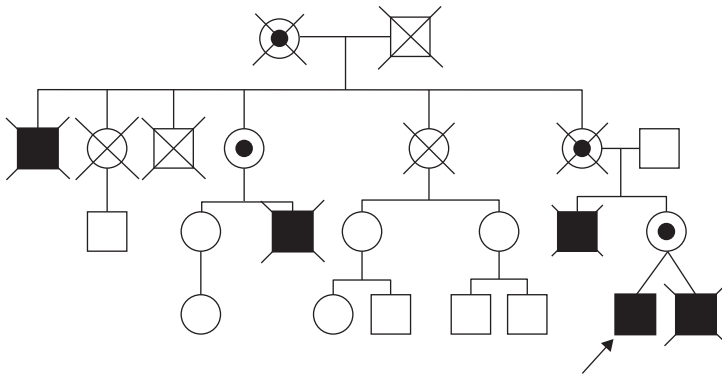


Рис. 18. Родословная семьи С. Диагноз: адренолейкодистрофия (ювенильная форма у пробанда)

не был установлен. Пробанд был здоров до 10–11 лет, когда снизились память и успеваемость, сузился круг интересов, поведение стало расторможенным, что вначале считали невротической реакцией на смерть брата-близнеца. С 13–14 лет стали явными неспособность концентрировать внимание, поведенческий инфантилизм, дурашливость. Окончил 8 классов и техникум, учился очень слабо, позже не работал и не пытался трудоустроиться. На бытовом уровне был адаптирован, общителен, привязан к близким. Психические отклонения медленно нарастали. С учетом семейного анамнеза была проведена МРТ головного мозга, выявившая зоны измененного МР-сигнала (повышенного в режиме T2, пониженного в режиме T1) в белом веществе обеих лобных долей, выраженное расширение боковых желудочков и умеренное — субарахноидальных пространств лобных долей. Направлен в МГНЦ без конкретного диагноза. Соматически здоров, внешних признаков надпочечниковой недостаточности нет; в неврологическом статусе отмечены только оживление сухожильных рефлексов, вялость брюшных и кремастерных рефлексов. Психический статус: ориентирован в окружающей обстановке, правильно отвечает на простые вопросы, несколько эйфоричен, не критичен: считает себя здоровым, не обеспокоен предположением о серьезной болезни, не может объяснить, почему не работает; иногда вмешивается в беседу врача с матерью, сообщая фактически верные, но незначимые сведения; продуктивной симптоматики и других психотических явлений нет. Впервые была предположена АЛД, подтвержденная исследованием ОДЦЖК: C_{26} 5,20 мк/М (N 1,09±0,55), C_{24}/C_{22} 1,47 (N 0,79±0,09), C_{26}/C_{22} 0,07 (N 0,023±0,014).

В течение 11 лет (на момент обследования) болезнь у С. протекала атипично мягко, выраженные изменения МРТ диссоциировали с относительно негрубыми психическими расстройствами и практическим отсутствием неврологических симптомов. Однако в дальнейшем течение ускорилося, неврологические расстройства narосли; по полученным через 5 лет

заочным сведениям, больной не ходил. Еще одна особенность — лобная локализация демиелинизации, в отличие от типичной для детской и юношеской церебральной форм затылочно-теменной (лобную демиелинизацию при АДД иллюстрирует МРТ нашего другого больного — рис. 19). Преимущественно лобное поражение более характерно для взрослой церебральной АДД, часто текущей под маской психической болезни. В семье С. также наглядно внутрисемейное разнообразие фенотипов.

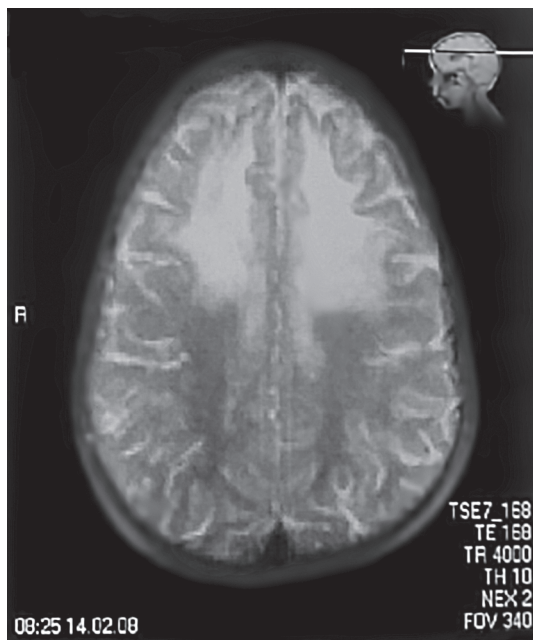


Рис. 19. Магнитно-резонансная томограмма при адренолейкодистрофии: атипичная лобная демиелинизация

Еще один пример пролонгированного течения юношеской церебральной АДД — несемейный случай у **больного Л.** Неврологические симптомы (спастический парапарез, атаксия, расстройство глубокой чувствительности, мочеиспускания) появились уже в 11–12 лет, МРТ выявила типичную для детской/юношеской церебральной АДД картину, но в 17 лет (установление диагноза в МГНЦ) юноша ходил без опоры, имел сохранную психику; отмечена смуглость кожи; эндокринологически еще не был обследован.

Взрослая церебральная форма является редкой: в большинстве групп больных составляет 1–5% и лишь в испанской и японской выборках

оказалась значительно выше — 16 и 21% соответственно (Ruiz et al., 1998; Takemodo et al., 2002); из 12 корейцев с поздней АЛД она была у двух (Park et al., 2014). Эта форма, имитирующая негенетическую патологию, трудна для диагностики, особенно в несемейных случаях (Carra-Dalliere et al., 2013). Основные симптомы — деменция (чаще лобного типа), поведенческие расстройства. Ипопе и соавт. (2012) описали 48-летнего больного с подостро развившейся лобной деменцией, абулией, некритичностью, при МРТ выявлена демиелинизация лобных долей, выраженное снижение перфузии в лобных долях. В другом наблюдении деменция лобного типа с расстройствами поведения началась в 36 лет и уже через год была выраженной; также имелся спастический парапарез (Sutovský et al., 2007). Возможно начало с галлюцинаций и бреда (Furuhashi & Ishikawa, 2011).

У больного с прогрессирующими нарушениями походки и снижением интеллекта церебральную АЛД диагностировали по данным МРТ (распространенная симметричная гомогенная демиелинизация теменно-затылочных областей, валика мозолистого тела, таламусов, ножек мозга, ствола, ножек мозжечка) и анализу ОДЦЖК. После травмы головы состояние резко ухудшилось: развились мутизм, дисфагия, тяжелый тетрапарез, в 50 лет появились эпилептические припадки (с эффектом вальпроатов). Подчеркивая возможность поздней эпилепсии при взрослой церебральной АЛД, авторы рассматривают профилактическое назначение антиконвульсантов не только при детской, но и при взрослой церебральной форме, поскольку присоединение приступов сопровождается прогрессированием других расстройств (Brownstone et al., 2013). Провоцирующая роль травмы головы в манифестации или обострении АЛД отмечена и в других случаях (Raymond et al., 2010; Vouquet et al., 2015).

АЛД с фенотипом спиноцереbellлярной атаксии наблюдалась в разных странах в виде очень редких случаев (Dunne et al., 1999; Vianelli et al., 2005; Mishra et al., 2006; Elenein et al., 2013; Ogaki et al., 2016) и демонстрирует накопление в Японии (Takada et al., 1987; Nakazato et al., 1989; Miyai et al., 1990; Kurihara et al., 1991; Kusaka & Imai, 1992; Suzuki et al., 2005; Waragai et al., 1996), где ее доля в структуре АЛД составила 8% (Takemoto et al., 2002). Очевидно, у корейцев и китайцев эта форма встречается чаще, чем на Западе, но реже, чем у японцев (Tan et al., 1999; Li et al., 2010; Park et al., 2014). Из 12 корейцев с поздней АЛД трое имели этот фенотип (Park et al., 2014). Болезнь начинается в подростковом или взрослом возрасте и неврологически течет как

спиноцеребеллярная атаксия. Изменения МРТ варьируют и могут ограничиваться мозжечком. У 37-летнего корейца было поражено только белое вещество зубчатого ядра мозжечка (Kang et al., 2014). Как при других «мужских» фенотипах, характерна надпочечниковая недостаточность. Даже эта редкая форма с этническим накоплением не связана с определенной одной или несколькими мутациями *ABCD1* и может сочетаться с другими фенотипами в той же семье (Kang et al., 2014). Больной-европеец 69 лет, заболевший на 4-м десятилетии и имевший картину атаксии с другими неврологическими симптомами без надпочечниковой недостаточности, наблюдался с диагнозом «мультисистемная атрофия», АЛД диагностировали посмертно (Ogaki et al., 2016). Умеренная атаксия была у нашего больного с адреномиелонейропатией (наблюдение 6), но не изолированная и без патологии мозжечка при МРТ.

АЛД у женщин — гетерозиготных носительниц, очевидно, третий по частоте фенотип, до недавнего времени недоучитывавшийся. Носительницами являются подавляющее большинство матерей больных, мутации *de novo* редки: 4–5% (Wang et al., 2011), 9% (Ломоносова, 2006); более высокий показатель — 19% получен лишь в норвежском популяционном исследовании (Horn et al., 2013). Клинические проявления имеют около 20% взрослых молодых носительниц, а после 40 лет — около 50% (Fatemi et al., 2003; Lesca et al., 2005; Steinberg et al., 2015). Как правило, это симптомы спастического парапареза, сходные с адреномиелонейропатией; церебральные расстройства редки (около 2% носительниц среднего и пожилого возраста), МРТ не изменена либо есть легкие и неспецифичные изменения (Dumić et al., 2002; Fatemi et al., 2003; Dionne et al., 2005), надпочечниковая недостаточность нехарактерна (частота <1% вне зависимости от возраста). Родословные с больными женщинами маскируют X-сцепленное наследование, что ведет к ошибочным диагнозам, например доминантной спастической параплегии (Shaw-Smith et al., 2005). АЛД у женщин без семейной отягощенности имеет немного шансов на выявление, но такие случаи описаны (Lesca et al., 2005; Chen et al., 2014). Нередко АЛД у женщин молодого и среднего возраста ошибочно расценивают как рассеянный склероз (Руденская и др., 2013; Dooley et al., 1985; Lorenzo et al., 2012). Engelen и соавт. (2014) провели безвыборочное проспективное обследование 46 носительниц. У большинства найдены признаки миелопатии (63%) и/или полинейропатии (57%); неожиданно частым

симптомом оказалось недержание кала (28%); установлена четкая зависимость от возраста: в подгруппе моложе 40 лет клинические проявления были у 18%, старше 60 лет — у 88%; у всех имелись изменения ОДЦЖК.

Предлагается учитывать АЛД в дифференциальной диагностике у женщин с хронической миелопатией (особенно при раннем недержании кала) и/или периферической нейропатией и включить тестирование на АЛД в стандарты диагностического обследования при хронической некомпрессионной миелопатии. Nabekost и соавт. (2014) обследовали группу 33 носительниц старше 18 лет из 16 бразильских семей, используя две шкалы количественной оценки миелопатии: Японской ортопедической ассоциации и SSPROM (Severity Score system for PROgressive Myelopathy). Расстройства найдены у 87% женщин, которые были существенно старше бессимптомных носительниц (средний возраст 44 ± 10 и 24 ± 5 лет соответственно). Возраст появления симптомов варьировал от 21 до 59 лет (в среднем 39 ± 10 лет); 14 из 29 больных были в той или иной степени инвалидизированы. Если зависимость от возраста согласуется со всеми исследованиями, то частота 87% превышает другие данные. Авторы считают, что полноту выявления обеспечили информативные оценочные шкалы, и рекомендуют их использовать. Высокая частота проявлений носительства отмечена в норвежском эпидемиологическом исследовании АЛД: неврологические симптомы были у 29 носительниц из 22 семей, в том числе у всех старше 50 лет (Horn et al., 2013).

В нашей группе нет женщин-пробандов, но в ряде семей выявлена нераспознанная АЛД у родственниц. Поздний спастический парапарез был у матери больного с аденомиелонеуропатией (наблюдение 1). В семье с детской церебральной АЛД у ребенка 52-летняя бабушка, «плохо ходившая» с 35–40 лет, и 26-летний дядя наблюдались с диагнозом доминантной спастической параплегии; надпочечниковая недостаточность у дяди не была выявлена, несмотря на внешние признаки (смуглость) (рис. 20, а). В другой семье 32-летняя мать 3-летнего больного и ее сестра — монозиготный близнец с 27 лет страдали прогрессирующим спастическим парапарезом с нарушением тазовых функций и имели диагноз рассеянного склероза (рис. 20, б). В третьем случае мать больного ребенка была здорова, но симптомы носительства имела ее сестра. Своевременная диагностика АЛД в этих семьях могла бы предупредить рождение тяжелобольных детей.

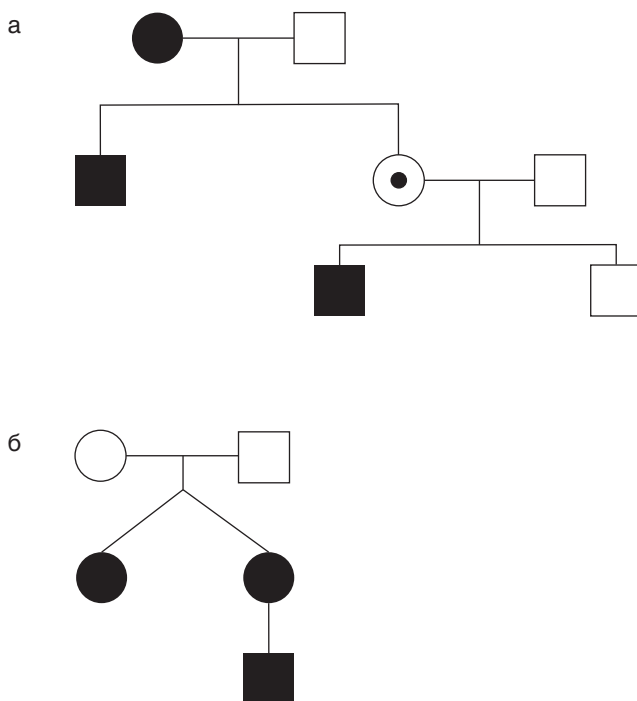


Рис. 20. Родословные семей с аденолейкодистрофией у гетерозиготных носительниц (а, б)

Женщин с подозрением на наследственную спастическую параплегию или семейный рассеянный склероз при родословной, не противоречащей X-сцепленному наследованию, целесообразно тестировать на АЛД.

Представляют интерес случаи атипичной АЛД у женщин.

В бразильской группе 9 носительниц с клиническими проявлениями было 3 случая с началом уже в 7–12 лет. Кроме неврологических симптомов (спастичность, атаксия), у девочек наблюдалась деменция (у двух — до неврологических расстройств), у одной также психоз и эпилепсия. У всех имелись изменения белого вещества при МРТ (у одной — такие как при церебральной АЛД у мальчиков, у двух менее выраженные), одна ранее имела диагноз детского рассеянного склероза. Надпочечниковой недостаточности не было, как и у взрослых носительниц (Lourenço et al., 2012).

У 38-летней китайки с неотягощенной родословной и быстро прогрессирующей в течение полугода деменцией выявлены легкие

пирамидные симптомы, диффузное поражение белого вещества (особенно лобных долей) при МРТ и надпочечниковая недостаточность с гиперплазией надпочечников. АДД предположили не сразу (по внешним признакам надпочечниковой недостаточности и данным МРТ) и подтвердили биохимическими и молекулярно-генетическими методами. Дочери не обследовались. Больная умерла через год после начала деменции, к тому времени утратила речь, контакт, самообслуживание, но не ходьбу. В этом случае атипичны течение, сходное с церебральной формой у мужчин, выраженные изменения МРТ и надпочечниковая недостаточность, причем с нехарактерной для АДД гиперплазией надпочечников (Chen et al., 2014).

В семейном случае АДД у больной с соматической патологией и нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря гетерозиготное носительство было выявлено ранее при обследовании семьи. В 77 лет появились прогрессирующие когнитивные нарушения, в 79 лет имели место тяжелая деменция, спастический парализ с деформацией стоп и контрактурами; больная не ходила, не стояла, была беспомощна, беспокойна. При КТ обнаружили диффузную атрофию, перивентрикулярную демиелинизацию, небольшие лакуны, мелкие кальцификаты базальных ганглиев и правой височной доли; при детальном обследовании исключили другие поздние деменции (Finsterer et al., 2013).

Таким образом, АДД у женщин надо учитывать при достаточно широком спектре симптомов. Анализ ОДЦЖК выявляет большинство носительниц, но возможен ложноотрицательный результат; надежна ДНК-диагностика.

Обычно фенотипические проявления гетерозиготности при X-сцепленных рецессивных болезнях связывают с неравномерной инактивацией X-хромосом: преобладающей экспрессией хромосом с мутантным аллелем. При АДД некоторые данные согласуются с этим объяснением (Watkiss et al., 1993; Wang et al., 2013); так, в семье, где 2 из 5 носительниц имели клинические проявления, у одной из них обнаружена выраженная неравномерность инактивации, у второй и двух бессимптомных носительниц — умеренная (Wang et al., 2013). Однако в большинстве исследований взаимосвязи инактивации X-хромосом с клиническим статусом носительниц не найдено (Maier et al., 2002; Salsano et al., 2012; Engelen et al., 2014; Habekost et al., 2014). Другие механизмы тоже не установлены. Редкая причина — аномалия половых хромосом (Hershkovitz et al., 2002).

При аденомиелонеуропатии и «женской» АДД *дифференциальную диагностику* проводят с рассеянным склерозом, наследственными

спастическими параплегиями и другими ненаследственными и наследственными болезнями, сопровождающимися спастическим парепарезом (Мозолевский, Солоха, 2000; Бойко и др., 2010; Steinberg et al., 2015). Müller Vom Hagen и соавт. (2014) провели комплексную диагностику ряда лейкодистрофий у 76 больных с начавшимся во взрослом возрасте прогрессирующим спастическим парепарезом неясной этиологии и у 4 (5,3%) диагностировали адреномиелонейропатию. Сочетание надпочечниковой недостаточности и прогрессирующего спастического парепареза в юношеском и взрослом возрасте характерно для редкого аутосомно-рецессивного синдрома Олгроува (синдром 3А) (Руденская и др., 2012, 2013). Позднюю церебральную форму дифференцируют с другими поздними лейкодистрофиями/лейкоэнцефалопатиями, характеризующимися деменцией и быстрым течением, АДД с фенотипом атаксии — с наследственными атаксиями юношеского и взрослого возраста. АДД вносит значимый вклад в этиологию аддисонизма, поэтому рекомендуют обследовать на предмет АДД всех больных мужского пола с надпочечниковой недостаточностью — не только детей и подростков, у которых идиопатическая болезнь Аддисона редка, но и взрослых (Ronghe et al., 2002; Horn et al., 2013; Moser, 2015).

Возможности *лечения* поздней АДД, помимо очень важной заместительной терапии надпочечниковой недостаточности, невелики. При детской церебральной форме проводят ТГСК, которая в части случаев дает эффект, но лишь в начале болезни, особенно на доклинической стадии. В 1960-х годах был создан препарат «масло Лоренцо» — по имени больного ребенка из США Лоренцо Одоне, чьи родители инициировали разработку терапии. Препарат, представляющий собой смесь масел глицеролтриолеата и глицеролтриэруката, использовался в сочетании с низкожировой диетой в комплексной поддерживающей терапии у детей и в профилактике на доклинической стадии, но возлагавшихся на него больших надежд не оправдал; данные о его профилактическом эффекте на доклинической стадии разноречивы. При адреномиелонейропатии часто назначают статины, однако их действие — даже на биохимическом уровне — не подтвердилось (Engelen et al., 2010). Лечение остается симптоматическим. Тем важнее своевременное выявление больных и носительниц, позволяющее проводить генетическую профилактику в отягощенных семьях.

МГК при поздних формах АДД связана с прогнозом потомства больных, диагностикой носительства у родственников, уточнением диагноза у больных родственников с другим диагнозом и доклинической диагностикой у мальчиков и молодых мужчин из группы риска. Дочери

больных мужчин являются облигатными носительницами и имеют высокий (50%) риск рождения сыновей с любыми формами АЛД. Риск носительства имеют сестры больных и другие родственницы по женской линии. После подтверждения диагноза исследованием ОДЦЖК больному важно разъяснить необходимость анализа ДНК для последующей генетической профилактики в семье. Большинство наших больных аденомиелонейропатией провели ДНК-диагностику, но даже в их семьях обследовались не все родственники группы риска.

Примером разных подходов к обследованию служит семья М. (см. рис. 16). Мутация, найденная у пробанда, была исключена у двух его племянников, сестра не проводила диагностики носительства, так как не планирует деторождение. В ветви семьи двоюродного брата с «рассеянным склерозом» отнесли к новому диагнозу АЛД с недоверием (поддержанным лечащими врачами) и отложили обследование. Лишь спустя 3 года была проведена ДНК-диагностика, обнаружившая мутацию у этого больного (он был в тяжелом состоянии и вскоре умер), у его сестры и ее сыновей 13 и 5 лет. Мальчиков срочно направили на обследование в профильное учреждение: у обоих была диагностирована надпочечниковая недостаточность, назначена заместительная терапия; МРТ мозга не выявила изменений; очевидно, в перспективе можно ожидать развития аденомиелонейропатии.

Двое больных с аденомиелонейропатией (наблюдения 3 и 6) обратились с вопросом прогноза потомства, их прежние диагнозы «спастическая параплегия» и «спиноцеребеллярная атаксия» с вероятным доминантным наследованием указывали на высокий риск без возможности дородовой диагностики (у больного с подозрением на атаксию ранее исключили шесть основных типов). Новый диагноз принципиально изменил генетический прогноз.

3.2. БОЛЕЗНЬ РЕФСУМА

Болезнь Рефсума (ОМIM 266500) — редкое аутосомно-рецессивное нарушение обмена фитановой кислоты. Эту форму иногда обозначают как «классическую» или «взрослую» (в отличие от младенческой болезни Рефсума из группы нарушений биогенеза пероксисом, которую называют также аденолейкодистрофией новорожденных).

Болезнь описана в 1946 г. норвежским неврологом Сигвальдом Рефсумом как *heredopathia atactica polyneuritiformis*, в качестве типичных признаков он отметил хроническую полинейропатию и атаксию,

что видно из названия, а также пигментную дегенерацию сетчатки и белково-клеточную диссоциацию в ЦСЖ (повышенное содержание белка без цитоза). Позже были выделены другие симптомы.

В начале 1960-х годов установили связь болезни Рефсума с обменом фитановой кислоты, появилась биохимическая диагностика, вскоре начали применять диетотерапию, с конца 1970-х годов — плазмаферез.

В 1995 г. идентифицирован ген фитаноил-КоА-гидроксилазы *PHUH*, ответственный более чем за 90% случаев. В 2003 г. выделена вторая генетическая форма, связанная с геном *PEX7* (белок пероксин-7) и составляющая менее 10% случаев. Ген *PHUH* связан только с болезнью Рефсума. Описано 35 мутаций *PHUH*, более половины — миссенс-мутации; крупные перестройки единичны (HGMD), частые мутации отсутствуют. Ген *PEX7* ответствен также за ризомелическую точечную хондродисплазию 1-го типа из группы нарушений биогенеза пероксисом, большинство мутаций *PEX7* описаны именно при этом фенотипе и лишь единичные — при болезни Рефсума. Четких генотипических корреляций при обеих генетических формах болезни Рефсума не найдено.

Фитаноил-КоА-гидроксилаза катализирует превращение фитаноил-КоА в 2-гидроксифитаноидил-КоА — ключевой этап распада фитановой кислоты путем α -окисления в пероксисомах. Дефицит фермента вследствие мутаций *PHUH* ведет к накоплению фитановой кислоты в жиросодержащих тканях (включая миелиновые оболочки нервов), внутренних органах, плазме. При форме, связанной с геном *PEX7*, тоже накапливается фитановая кислота, но биохимический механизм накопления иной.

В неврологических руководствах болезнь Рефсума нередко рассматривают в разделах наследственных нейропатий (и даже прежде обозначали как наследственную моторно-сенсорную нейропатию IV типа; в современной номенклатуре нейропатий это название утратилось) или наследственных атаксий. Данных о частоте нет, вероятно, не все случаи диагностируются; преобладание в литературе описаний из Норвегии и Великобритании можно объяснить лучшей осведомленностью врачей этих стран о болезни и более полным выявлением (Wanders et al., 2015).

Клиническая картина включает ряд неврологических и экстра-невральных симптомов, постепенно появляющихся в разном возрасте. Кроме моторно-сенсорной полинейропатии, атаксии и пигментной дегенерации сетчатки это нейросенсорная глухота, anosmia, катаракта, ихтиоз, аритмия и кардиомиопатия, костная патология. Типично начало в конце 2-го — на 3-м десятилетии, но возраст манифестации

широко варьирует: от раннего детства до 6-го десятилетия, причем раннее начало не обязательно сочетается с худшим прогнозом. Из-за постепенного начала больные не всегда могут определить время появления того или иного симптома.

Ранним и облигатным признаком считается пигментная дегенерация сетчатки, при целенаправленном расспросе многие больные указывают на снижение сумеречного зрения с детства; другие симптомы обычно присоединяются в последующие 10–15 лет. В группе 23 больных срок между появлением пигментной дегенерации сетчатки и следующего симптома колебался от года до 28 (!) лет, в среднем составив 11 лет (Claridge et al., 1992). Менее частые офтальмологические симптомы — катаракта, атрофия радужки. Аносмия/гипосмия частью больных не замечается, но при исследовании обоняния выявляется практически у всех (Gibbert et al., 2004).

Прогрессирующая полинейропатия носит демиелинизирующий характер с резким снижением скорости распространения возбуждения по периферическим нервам, может быть асимметричной, стопы деформируются по типу фридрейховых, типичны расстройства чувствительности, особенно вибрационной и глубокой в ногах, при длительном течении дистальная слабость конечностей может стать генерализованной, инвалидизирующей. Vergu и соавт. (2006) описали атипичное острое развитие полинейропатии по типу синдрома Гийена–Барре у двух сестер. Атаксия появляется позже нейропатии, но часто более значима в нарушениях ходьбы.

Двусторонняя нейросенсорная тугоухость развивается довольно поздно (но до 40 лет) и варьирует по степени от легкой до глубокой (Bamiou et al., 2003). Ихтиоз, возникающий в юношеском возрасте, встречается реже и выражен умеренно. Кардиомиопатия с аритмией не всегда распознается, но именно она нередко становится причиной смерти больных. Возможна нетяжелая костная патология: множественная эпифизарная дисплазия, укорочение IV метатарзальных костей. Полный «набор» симптомов наблюдается редко. Из 15 больных, страдающих болезнью Рефсума несколько десятилетий, пигментная дегенерация сетчатки была у всех, аносмия — у 14, полинейропатия — у 11, глухота — у 10, атаксия — у 8, ихтиоз — у 4 (Wierzbicki et al., 2002). Высшие психические функции обычно не страдают. Изменений КТ/МРТ, как правило, нет. Нередки внутрисемейные клинические различия. На фоне медленно прогрессирующего течения или стабильного состояния (при лечении) возможны обострения, спровоцированные

беременностью, гипертермией, стрессом, неадекватной диетой. Клиническая картина форм, связанных с генами *RHYN* и *PEX7*, качественно не различается, но *PEX7*-связанная в среднем течет легче.

Первый и основной метод *биохимической диагностики* — определение уровня фитановой кислоты в плазме: у большинства больных он превышает 200 мкмоль/л при норме до 10 мкмоль/л. Исследование активности ферментов в фибробластах позволяет дифференцировать две генетические формы болезни Рефсума между собой и с АМАСРД — недостаточностью α -метилацил-КоА-рацемазы (см. раздел 3.3). Определение содержания белка в ЦСЖ как диагностический тест практически утратило значение. *ДНК-диагностика* чаще важна для МГК. Секвенирование генов *RHYN* и *PEX7* позволяет верифицировать более 95% случаев.

Приводим *наше наблюдение*.

Больная П. 46 лет, инвалид I группы, происходит из еврейской инбредной семьи (родители — двоюродные сибсы), старшая сестра и сын 20 лет здоровы. В 19 лет выявлена двусторонняя катаракта, в 20 лет — пигментная дегенерация сетчатки. С 26 лет после родов появились физическая утомляемость, «скованность» в ногах при нагрузке, парестезия стоп. Диагностировали рассеянный склероз. После курса лечения состояние было стабильным в течение 2 лет, в дальнейшем на фоне медленного прогрессирования наблюдались ежегодные обострения без явных причин: нарастание слабости ног, неустойчивости и парестезий; отмечался эффект глюкокортикоидов. После 40 лет присоединились расстройства мочеиспускания (императивные позывы), непостоянный тремор рук. Практически утратилось обоняние. КТ в 37 лет и МРТ в 45 лет — без изменений. В последние годы развилась двусторонняя тугоухость (аудиометрию не проводили). Есть жалобы со стороны сердца, но кардиологически не обследована. Осмотр: anosmia, тугоухость, нистагм, резкое сужение полей зрения; деформация стоп по типу фридриховых, выраженная амиотрофия кистей, голеней и стоп, дистальный тетрапарез, особенно перонеальный (не стоит на пятках), рефлексы с рук вызываются, в ногах арефлексия, дистальная гипестезия, в руках атаксии нет, походка паретико-атактическая, брюшные рефлексы отсутствуют, гипотермия и выраженная сухость кожи ног, интеллект не снижен (общение затруднено из-за тугоухости); офтальмолог: острота зрения 0,2–0,3D, двусторонняя катаракта и пигментная дегенерация сетчатки. Клиническая картина однозначно указывала на болезнь Рефсума. Резкое повышение уровня фитановой кислоты в плазме — 1170,0 мкмоль/л (в норме <10) подтвердило диагноз.

Случай, с одной стороны, иллюстрирует типичную болезнь Рефсума с почти полным набором симптомов, с другой — дефекты клинической диагностики: больная из медицинской семьи (сестра — врач), москвичка, в течение 20 лет наблюдалась с диагнозом рассеянного склероза,

хотя уже в 26 лет были основания предположить болезнь Рефсума, а ряд симптомов рассеянного склероза отсутствовал. Вероятно, периодические обострения и эффект глюкокортикоидов «поддерживали» ошибочный диагноз. Действительно, если обострения достаточно характерны для болезни Рефсума (хотя, в отличие от нашего случая, обычно прослеживаются провоцирующие факторы), то эффект глюкокортикоидов нетипичен: мы нашли лишь одно описание эффекта преднизолона при связанной с болезнью Рефсума нейропатии, причем подчеркнута неясная причина эффекта (Murphy & Devan, 1989).

Необычно наблюдение *Вотпрайре* и соавт. (2015). Больная 72 лет из неинбредной семьи, страдавшая сахарным диабетом, обследована по поводу прогрессирующей деменции и неустойчивой ходьбы в течение 3 лет; отмечены выраженная апраксия, включая апраксию ходьбы (не атаксию), недержание мочи, деменция лобного типа (не помнила количество и имена детей и т.п.); полинейропатии и других симптомов болезни Рефсума не было. При МРТ выявлены выраженная лейкоэнцефалопатия, захватывающая перивентрикулярные, субкортикальные отделы и ствол, кортикальная и субкортикальная атрофия, расширение желудочков. Обнаружены повышение фитановой кислоты в плазме (450–740 мкмоль/л) и гомозиготность по ранее не описанной мутации *RNYH* с.42-60dup со сдвигом рамки считывания, ведущей к образованию преждевременного стоп-кодона. Авторы не исключают сочетание поздней лейкоэнцефалопатии неуточненного характера и бессимптомной (несмотря на «тяжесть» мутации) болезни Рефсума, предполагая, что многолетнее употребление больной продуктов с низким содержанием фитановой кислоты могло препятствовать манифестации.

В зависимости от клинической картины *дифференциальный диагноз* проводят с МБ (синдромы NARP, Кирнса–Сейра), наследственными моторно-сенсорными и другими нейропатиями, атаксиями (особенно с сопутствующей глухотой), синдромами Ашера (общие симптомы — нейросенсорная глухота, пигментная дегенерация сетчатки), Альстрема (пигментная дегенерация сетчатки, глухота, кардиомиопатия), Шегрена–Ларсона (ихтиоз, нередко атаксия). Уровень фитановой кислоты повышен при ряде нарушений биогенеза пероксисом («спектр синдрома Цельвегера»), но клиническая картина настолько отличается, что дифференцировать болезнь Рефсума с ними не приходится; возможно небольшое повышение при AMACRD (гораздо меньшее, чем при болезни Рефсума).

Болезнь Рефсума имеет *патогенетическое лечение*. Поскольку фитановая кислота поступает в организм только с едой, основа лечения — диетотерапия: ограничение продуктов, содержащих фитановую кислоту. Потребление фитановой кислоты у здоровых людей, составляющее в среднем 50–100 мг/сут, у больных должно быть снижено до 10–20 мг/сут. Диеты с меньшим содержанием плохо переносятся. Противопоказаны продукты с высоким содержанием фитановой кислоты, связанной с липопротеинами: рыба и морепродукты, мясо жвачных животных (говядина и баранина), молочные продукты (молоко, сливки, сметана, сыр, творог), соевое и кукурузное масла, другие продукты из кукурузы. В настоящее время диеты стали более свободными и не исключают мясо птицы, свинину, подсолнечное масло, фрукты и овощи (овощи содержат фитановую кислоту, но слабо связанную). Диета должна быть достаточно калорийной, не допускающей потери массы тела: быстрая потеря массы может спровоцировать обострение. Диетотерапию проводят под контролем уровня фитановой кислоты в плазме, причем надо учесть, что снижение начинается не сразу. Неврологические и кардиологические симптомы лучше поддаются диетотерапии, пигментная дегенерация сетчатки и глухота — хуже, хотя при раннем начале лечения возможна не только стабилизация дегенерации сетчатки, но и некоторая положительная динамика (Ruethner et al., 2010).

Baldwin и соавт. (2010) проанализировали течение болезни у 13 больных на фоне диеты сроком не менее 10 лет. Исходный средний уровень фитановой кислоты плазмы 1631 мкмоль/л (370–2911 мкмоль/л) снизился на $89 \pm 11\%$: до 85 (10–1325) мкмоль/л, срок от начала диеты до двукратного снижения составил 44 ± 16 мес, никому не потребовались госпитализация и плазмаферез, но были эпизоды повышения фитановой кислоты на фоне интеркуррентных инфекций, оперативных вмешательств, быстрой потери массы тела или психологического стресса. У нашей больной П. через год после начала диеты уровень фитановой кислоты немного снизился, но оставался очень высоким, а состояние практически не изменилось; позже больная в МГНЦ не обращалась.

Другой метод лечения — плазмаферез (аферез липидов), поскольку основная часть фитановой кислоты связана с липопротеинами низкой и очень низкой плотности. Он особенно показан при отсутствии эффекта диеты и во время обострений, а также при тяжелой полинейропатии. Zolotov и соавт. (2012) представили результаты многолетнего

(5–13 лет) афереза липидов у 4 больных с тяжелой болезнью Рефсума: уровень фитановой кислоты в плазме снизился в среднем на 50%, значимых осложнений не было, уменьшилась тяжесть полинейропатии, дегенерация сетчатки стабилизировалась, новые симптомы появились лишь у одного больного.

Катаракту лечат оперативно. Больным рекомендуют ежегодное офтальмологическое и кардиологическое обследование, определение фитановой кислоты в плазме каждые 3–6 мес, а также при интеркуррентных болезнях и других состояниях, способных вызвать обострение. Противопоказаны нестероидные противовоспалительные средства.

МГК проводится, как при всех поздних аутосомно-рецессивных болезнях. Рекомендуется определение фитановой кислоты в плазме у сибсов больных для диагностики на доклинической стадии, поскольку рано начатое лечение наиболее эффективно. Возможна ДНК-диагностика гетерозиготного носительства у родственников на основе предварительной ДНК-диагностики у больных. Наблюдений пренатальной диагностики мы не встретили: вероятно, ко времени развития болезни и тем более установления диагноза большинство родителей больных не планируют деторождение из-за возраста.

3.3. НЕДОСТАТОЧНОСТЬ АЛЬФА-МЕТИЛАЦИЛ-КОА-РАЦЕМАЗЫ

Недостаточность α -метилацил-КоА-рацемазы *AMACRD* (Alpha-Methylacyl-CoA Racemase Deficiency; OMIM 614307) выделена Ferdinandusse и соавт. (2000), описавшими двух взрослых больных из европейских семей и идентифицировавшими ген *AMACR*.

Болезнь имеет аутосомно-рецессивное наследование и очень разнообразную многосимптомную картину. Известно всего около 10 наблюдений из разных стран (Ferdinandusse et al., 2000; Clarke et al., 2004; Thompson et al., 2008; Kapina et al., 2010; Smith et al., 2010; Dick et al., 2011; Stewart et al., 2011; Haugarvoll et al., 2013).

Ген *AMACR* (локус 5p13.2) содержит 6 экзонов. Из 8 не связанных между собой случаев с известными молекулярно-генетическими данными в 6 найдена гомозиготность по мутации с.154Т>С (p.Ser52Pro), в одном — по мутации с.559G>А (p.Gly187Arg) (Kapina et al., 2010), у сибсов из инбредной семьи — по мутации с.367G>А (p.Asp123Asn) (Haugarvoll et al., 2013), наблюдений компаунд-гетерозиготности нет.

Фермент АМАСР катализирует превращение 2R-стереоизомеров фитановой и пристановой кислот в S-стереоизомеры, необходимое для β -окисления разветвленных жирных кислот и промежуточных продуктов желчных кислот в пероксисомах. В плазме крови больных с АМАСРД выявляется значительное повышение уровня пристановой кислоты; уровень фитановой кислоты нормален или умеренно повышен (в отличие от болезни Рефсума, при которой содержание фитановой кислоты без лечения превышает 200 мкмоль/л, а пристановой — слегка уменьшено). АМАСР в фибробластах отсутствует или резко снижена.

Большинство больных к моменту установления диагноза имели длительный стаж болезни, что позволило проанализировать *клиническую картину* и долгосрочное течение. Naugarvoll и соавт. (2013) описали двоих сибсов и обобщили данные литературы. Возраст начала у 10 больных колебался в интервале 13–50 лет (2-е и 5-е десятилетия — по двое больных, 3-е и 4-е десятилетия — по трое). Частые симптомы — эпилепсия (9 больных, причем у 4 она была начальным признаком), эпизоды острой энцефалопатии (8), нейропатия (8, в том числе 5 — моторно-сенсорная, 2 — сенсорная, 1 — мононейропатия), пигментная дегенерация сетчатки разной степени (7 из 8 с офтальмологическими данными). Также наблюдались: атаксия (2), тремор головы и рук (2), дизартрия (2), мигрень (3), катаракта (3), первичный гипогонадизм (2 мужчин), спастический парапарез (1), снижение когнитивных функций (1), памяти (1), депрессия (2), шизофреноподобный синдром (1; у этого больного развился злокачественный нейролептический синдром с рабдомиолизом); двое сибсов страдали сахарным диабетом 2-го типа. Последовательность появления симптомов варьировала. *MPT* выявляла очаговое поражение белого вещества разной локализации.

Уже первые описанные больные с общей мутацией значительно различались по клинической картине, у заболевшего в 18 лет мужчины ранее подозревали болезнь Рефсума, у женщины, с 48 лет страдавшей спастическим парапарезом и полинейропатией, — проявления гетерозиготного носительства АЛД (Ferdinandusse et al., 2000).

Иллюстрацией многолетнего течения, клинического разнообразия (даже внутрисемейного), трудностей диагностики и возможностей современных молекулярно-генетических методов служит описание АМАСРД у сибсов из инбредной семьи (Naugarvoll et al., 2013). У брата в 30 лет появилась слабость рук, в 32 года — непостоянная слабость

ног, непереносимость нагрузок, эпизодическое повышение КФК, в 37 лет — начальные признаки катаракты. В 39 лет диагностированы демиелинизирующая нейропатия и диабет 2-го типа. В 48 лет развилась острая энцефалопатия с головной болью и потерей зрения (тогда впервые обнаружили пигментную дегенерацию сетчатки), через 2 нед после этого эпизода появились сложные парциальные припадки с помрачением сознания. За год зрение восстановилось до остроты 0,3D, катаракта не прогрессировала. В 51 год выявили саркому печени, через несколько месяцев больной умер, аутопсии не было. У сестры болезнь проявилась в 33 года во время беременности повторными эпизодами дизартрии в сочетании с онемением и неловкостью левой руки в течение нескольких минут. Состояния повторялись на 5-м десятилетии, в 49 лет их квалифицировали как эпилептические и начали противосудорожную терапию. В 53 года был эпизод острой энцефалопатии (афазия, парез руки и лицевого нерва), длившийся несколько дней с периодическим ухудшением. С 48 лет диабет 2-го типа. Тогда же начался тремор правой руки, затем головы. В 51 год оперирована по поводу двусторонней катаракты, в 59 лет диагностировали нетяжелую пигментную дегенерацию сетчатки. Возраст начала полинейропатии не уточнен. Больным неоднократно проводили МРТ, выявлявшую прогрессирующее двустороннее поражение проводящих путей мозжечка, таламусов, а также атрофию коры (последствия эпизодов энцефалопатии). Предполагавшаяся митохондриальная патология не подтвердилась. В результате многоэтапной ДНК-диагностики в гене *AMACR* была найдена новая мутация с.367G>A (p.Asp123Asn) в гомозиготном состоянии. Диагноз у сестры дополнительно подтвержден значительным снижением уровня пристановой кислоты в плазме: 169 мкмоль/л при норме менее 1,5; ей назначили диету с ограничением фитановой и пристановой кислот, малый срок диетотерапии не позволил оценить эффективность. Если часть симптомов у сибсов типична для *AMACRD*, то катаракта ранее наблюдалась однократно (Clarke et al., 2004), а диабет описан впервые (не исключена его независимая природа).

Примером неожиданной находки при экзомном секвенировании является наблюдение Verhagen и соавт. (2012): ребенка обследовали в связи с глазо-кожным альбинизмом и помимо мутаций в гене *OCA* (альбинизм 4-го типа) обнаружили гомозиготность по патогенной мутации *AMACR*, то есть выявили болезнь на доклинической стадии.

Ген *AMACR* ответствен также за врожденный дефект синтеза желчных кислот 4-го типа (OMIM 214950) — очень редкую аутосомно-рецессивную соматическую болезнь раннего возраста. Верифицированные наблюдения единичны. Первый больной из азиатской инбредной семьи был гомозиготой по мутации p.Leu107Pro (Ferdinandusse et al., 2000), один из европейских больных — гомозиготой по мутации p.Ser52Pro, частой при AMACRD (Setchell et al., 2003).

3.4. БОЛЕЗНИ, СВЯЗАННЫЕ С ГЕНОМ *SCP2*

Болезни, связанные с геном *SCP2* (Sterol Carrier Protein-2), представлены всего двумя наблюдениями. Ген кодирует пероксисомный фермент SCPx — белок с тиолазной активностью, участвующий в метаболизме неразветвленных жирных кислот.

Лейкоэнцефалопатия с дистонией и моторной нейропатией (OMIM 613724) описана Ferdinandusse и соавт. (2006). У 45-летнего больного из европейской семьи в 17 лет появилась спастическая кривошея; в 29 лет обследован в связи с бесплодием: выявлены гипергонадотропный гипогонадизм и азооспермия. После 35 лет кривошея усилилась. При обследовании отмечены также гипосмия, нарушение саккадирующих движений глаз, легкая тугоухость, гиперрефлексия в руках и гипорефлексия в ногах, снижение вибрационной чувствительности, негрубая атаксия (односторонний интенционный тремор, неустойчивая походка). ЭНМГ выявила полинейропатию, преимущественно моторную, при МРТ обнаружены лейкоэнцефалопатия с вовлечением затылочных долей, поражение таламусов и варолиева моста. У необследованного 41-летнего брата, со слов, были те же неврологические жалобы и бесплодие; брат 44 лет здоров, имеет детей. Вначале предположили AMACRD, чему соответствовало выраженное повышение уровня пристановой кислоты и небольшое — фитановой кислоты в плазме, но активность AMACR в фибробластах оказалась нормальной. Исследование других пероксисомных ферментов выявило отсутствие SCPx в фибробластах. В гене *SCP2* была найдена однонуклеотидная вставка 545_546insA в гомозиготном состоянии (у матери — в гетерозиготном, отец не обследован). Мутация ведет к сдвигу рамки считывания с образованием стоп-кодона. Связь гена *SCP2* с патологией человека обнаружили впервые. Больному назначили диету с ограничением фитановой кислоты. При обследовании через 14 мес уровень пристановой

кислоты значительно снизился, состояние было прежним, изменения МРТ не выросли.

Второй случай болезни, связанной с геном *SCP2*, был описан почти через 10 лет (Hovarh et al., 2015). В отличие от первого наблюдения, начальной была молекулярно-генетическая находка, а после нее провели биохимическую диагностику. У больного с неотягощенной наследственностью после 30 лет появились атаксия и тугоухость. При обследовании в 51 год, кроме нетяжелой атаксии (ходил без опоры), выявлены негрубая пирамидная симптоматика, расстройство глубокой чувствительности, умеренное повышение активности КФК, при МРТ — поражение базальных ганглиев, характерное для ННЖМ (см. раздел 6.2). Лейкоэнцефалопатии не было, но, как в первом наблюдении, поражены таламус и мост (гипоинтенсивность сигнала в режиме T2). После исключения ряда ННЖМ и наследственных атаксий провели полноэкзомное секвенирование, выявившее компаунд-гетерозиготность по двум мутациям *SCP2*: ранее не описанной и описанной в гетерозиготном состоянии в популяции. Оценка функциональной значимости мутаций и секвенирование по Сэнгеру с привлечением семейного анализа подтверждали связь болезни с этими находками. Как в первом случае, фермент SCPx в фибробластах отсутствовал, уровень пристановой кислоты в плазме был значительно повышен. После двухмесячной диеты с ограничением фитановой кислоты биохимические сдвиги уменьшились, больной отмечал улучшение состояния, но объективно симптоматика не изменилась.