



Библиотека
врача-специалиста

Генетика
Неврология

Г.Е. Руденская, Е.Ю. Захарова

Наследственные нейрометаболические болезни юношеского и взрослого возраста



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений.....	6
Обозначения в родословных.....	8
Введение.....	9
ГЛАВА 1. МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ.....	14
1.1. Общие характеристики митохондриальных болезней.....	14
1.2. Болезни с митохондриальным наследованием.....	19
1.2.1. Болезни с точечными мутациями митохондриальных генов.....	21
1.2.1.1. Атрофия зрительных нервов Лебера.....	21
1.2.1.2. Синдром MELAS.....	32
1.2.1.3. Синдром MERRF.....	43
1.2.1.4. Синдром NARP.....	57
1.2.1.5. Поздний Ли-подобный синдром.....	63
1.2.1.6. Неклассифицируемые фенотипы.....	68
1.2.2. Болезни с крупными перестройками митохондриальных генов.....	68
1.2.2.1. Синдром Кирнса–Сейра.....	69
1.2.2.2. Прогрессирующая наружная офтальмоплегия.....	73
1.3. Митохондриальные болезни с ядерным наследованием.....	76
1.3.1. Болезни, связанные с геном <i>POLG</i>	78
1.3.2. Болезни, связанные с геном <i>ANT1</i>	99
1.3.3. Болезни, связанные с геном <i>C10orf2</i>	101
1.3.4. Болезни, связанные с геном <i>POLG2</i>	104
1.3.5. Болезни, связанные с геном <i>RRM2B</i>	105
1.3.6. Болезни, связанные с геном <i>DNA2L</i>	108
1.3.7. Болезни, связанные с геном <i>RNASEH1</i>	108
1.3.8. Атрофия зрительных нервов 1-го типа.....	110
1.3.9. Митохондриальная нейрожелудочнокишечная энцефаломиопатия (MNGIE).....	113
ГЛАВА 2. ЛИЗОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ.....	121
2.1. Метахроматическая лейкодистрофия.....	121
2.2. Болезнь Краббе.....	129
2.3. Болезнь Нимана–Пика, тип С.....	133
2.4. Ганглиозидоз GM1.....	143
2.5. Ганглиозидоз GM2.....	150
2.6. Поздний нейрональный цероид-липофуциноз (болезнь Куфса).....	160

2.7. Болезнь Фабри.....	170
ГЛАВА 3. ПЕРОКСИСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ.....	185
3.1. Аденолейкодистрофия.....	185
3.2. Болезнь Рефсума.....	201
3.3. Недостаточность альфа-метилацил-КоА-рацемазы.....	207
3.4. Болезни, связанные с геном <i>SCP2</i>	210
ГЛАВА 4. НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА УГЛЕВОДОВ (ПОЗДНИЕ ГЛИКОГЕНОЗЫ).....	212
4.1. Болезнь Помпе.....	212
4.2. Болезнь Мак-Ардя.....	220
ГЛАВА 5. ПОЗДНИЕ ОРГАНИЧЕСКИЕ АЦИДУРИИ.....	228
5.1. L-2-гидроксиглутаровая ацидурия.....	228
5.2. Множественная недостаточность ацил-КоА-дегидрогеназ.....	235
ГЛАВА 6. НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА МЕТАЛЛОВ.....	243
6.1. Гепатолентикулярная дегенерация.....	243
6.2. Нейродегенерации с накоплением железа в мозге.....	244
6.2.1. Нейродегенерация с накоплением железа в мозге 1-го типа.....	246
6.2.2. Нейродегенерация с накоплением железа в мозге 2-го типа.....	250
6.2.3. Нейродегенерация с накоплением железа в мозге 3-го типа.....	252
6.2.4. Нейродегенерация с накоплением железа в мозге 4-го типа.....	253
6.2.5. Нейродегенерация с накоплением железа в мозге 5-го типа.....	261
6.2.6. Ацерулоплазминемия.....	262
6.2.7. Болезнь Куфор–Ракеб.....	263
6.2.8. Болезнь Вудхауса–Сакати.....	264
ГЛАВА 7. НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ПОРФИРИНОВ.....	268
ГЛАВА 8. ПОЗДНИЕ ЛЕЙКОДИСТРОФИИ И ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛОПАТИИ.....	279
8.1. Лейкоэнцефалопатия с вовлечением ствола, спинного мозга и повышенным содержанием лактата в ЦНС.....	280
8.2. Церебросухожильный ксантоматоз.....	288
8.3. Болезнь Александра.....	298
8.4. Лейкоэнцефалопатия с исчезающим белым веществом.....	308
8.5. Поздняя болезнь полиглюкозановых теллец.....	318

8.6. Наследственная диффузная лейкоэнцефалопатия со сфероидами.....	326
8.7. Лейкоэнцефалопатия с полимембранозной остеодисплазией.....	334
8.8. Аутосомно-доминантная лейкодистрофия с вегетативными расстройствами.....	338
8.9. Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией.....	341
8.10. Церебральная аутосомно-рецессивная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией.....	351
8.11. Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией 2-го типа.....	355
8.12. Ретинальная васкулопатия с церебральной лейкодистрофией.....	355
Заключение.....	360
Основная литература.....	365
Приложения.....	379

Глава 2

Лизосомные болезни

Лизосомы — специализированные клеточные органеллы, содержащие более 50 ферментов из группы кислых гидролаз. Основная функция лизосом — внутриклеточное расщепление и утилизация различных макромолекул: сфинголипидов, гликозаминогликанов, нейрональных липофусцинов и др., то есть они играют роль своеобразного пищеварительного тракта клетки. Отсутствие либо резкое снижение активности того или иного фермента лизосом ведет к аномальному накоплению в них соответствующих субстратов (часто употребляемый термин — «лизосомные болезни накопления»). Сейчас, однако, предлагают обозначение «болезни патологии лизосом», поскольку патогенез не сводится к накоплению. Многие лизосомные болезни характеризуются многосистемным поражением, при большинстве ведущих является поражение нервной системы.

2.1. МЕТАХРОМАТИЧЕСКАЯ ЛЕЙКОДИСТРОФИЯ

Метахроматическая лейкодистрофия (МЛД; OMIM 250100) — аутомно-рецессивная лизосомная болезнь из группы нейролипидозов. Первичный биохимический дефект — недостаточность арилсульфатазы А (ARSA), обусловленная мутациями одноименного гена. Арилсульфатаза А участвует в катаболизме сульфатидов, при ее дефиците сульфатиды накапливаются в тканях, в том числе в олигодендрокитах и шванновских клетках, что ведет к демиелинизации ЦНС и периферических нервов.

Ген ARSA идентифицирован в 1991 г., описано более 200 мутаций (HGMD).

Частота МЛД около 1:100 тыс. человек. Болезнь широко варьирует по возрасту начала. «Классическими» формами являются поздняя младенческая (начало до года) и детская (от 1 года до 3–4 лет); к ним примыкает более редкая ранняя ювенильная (начало в 4–6 лет).

Мы рассмотрим **позднюю МЛД**, которая составляет около 20% случаев (Sedel et al., 2008) и подразделяется на позднюю ювенильную, манифестирующую, по градации разных авторов, до 16 или до 20 лет, и взрослую. Что касается верхней возрастной границы взрослой МЛД, известны случаи с началом даже на 6–7-м десятилетиях. В целом тяжесть и темпы течения обратно пропорциональны возрасту начала, но качественные клинические различия между поздней ювенильной и взрослой формами, как и возрастная граница между ними, достаточно условны. При обеих формах начальными и преобладающими чаще являются психические расстройства: изменения поведения, снижение успеваемости, памяти, обеднение речи. Типичны психотические явления, постепенно развивается деменция. Многие больные длительно наблюдаются с диагнозом шизофрении или маниакально-депрессивного психоза. Особенно это относится к МЛД взрослых. Так, у всех 9 больных, обследованных Shapiro и соавт. (1994), вначале диагностировали психическое заболевание, несмотря на отсутствие некоторых важных симптомов шизофрении и других эндогенных психозов; авторы отмечают особенности деменции при поздней МЛД, обусловленные сочетанным поражением белого вещества и лобных долей. Порой лишь данные нейровизуализации заставляют пересмотреть диагноз. Деменция может не сопровождаться психотическими явлениями, как, например, у 48-летнего больного с прогрессирующими личностными и мнестическими расстройствами в течение 2 лет (Stoeck et al., 2016). Из неврологических симптомов типичны медленно прогрессирующий спастический тетрапарез, расстройства тазовых функций (недержание мочи, реже — кала); возможны атаксия, АЗН, бульбарные симптомы, экстрапирамидные расстройства — хорея, прогрессирующая торсионная дистония. Поскольку демиелинизация затрагивает и периферические нервы, характерна демиелинизирующая полинейропатия. В отличие от ранней МЛД, при поздних формах клинических признаков полинейропатии может не быть, а в некоторых случаях она не выявляется и при ЭНМГ (Cengiz et al., 2002; Gallo et al., 2004; Marcão et al., 2005). Вместе с тем описан фенотип изолированной полинейропатии (Felice et al., 2000; Comabella et al., 2001; Coulter-Mackie et al., 2002),

в том числе нейропатии с множественными блокадами проведения (Cameron et al., 2004). Неврологические расстройства могут длительно отсутствовать (особенно у взрослых больных) либо быть мало выраженными (Brault et al., 1997; Cengiz et al., 2002; Gallo et al., 2004). В части случаев, напротив, очаговые неврологические симптомы появляются первыми (Baumann et al., 2002; Rauschka et al., 2006; Koehler, 2010). Так, в наблюдении Kazibutowska и соавт. (2002) МЛД началась в 20 лет с легкого спастического парапареза и атаксии, имитируя рассеянный склероз. Эпилепсия нехарактерна, особенно в начале болезни, но возможна (Bostanjoroulou et al., 2000; Johannsen et al., 2001).

Изменения *MPT* те же, что при ранних формах (Михайлова и др., 2017), но прогрессируют медленнее и при взрослой форме могут значительно опережать клинические симптомы. Типичная *MPT*-картина — симметричная перивентрикулярная демиелинизация, особенностью которой является сохранность U-волокон (по крайней мере, на ранней стадии); позже демиелинизация становится диффузной; возможна атрофия лобных долей и мозолистого тела.

Выделяют *два частично пересекающихся фенотипа* поздней МЛД: 1) с преобладанием двигательных расстройств — центральных (спастический парез, атаксия, редко — дистония) и/или периферических (полинейропатия) и 2) с психическими нарушениями и деменцией без выраженных неврологических симптомов в течение ряда лет; *MPT*-картина при обоих фенотипах не различается (Baumann et al., 2002; Rauschka et al., 2006). Что касается соматических симптомов, часто нарушена функция желчного пузыря (как и при ранних формах), иногда острый холецистит или вторичный панкреатит являются первыми проявлениями болезни. Длительность поздней МЛД — от нескольких лет до нескольких десятилетий с глубокой инвалидизацией в финале. В пределах поздних форм возможны внутрисемейные различия, но ранние и поздние формы в одной семье не сочетаются.

Многие исследования посвящены выяснению причин столь выраженного клинического разнообразия. Установлена связь с активностью арилсульфатазы А: в целом при наличии остаточной активности формируется более мягкий фенотип, при полной инактивации — более тяжелый. Однако эта зависимость прослеживается далеко не во всех случаях. Например, в семье, где поздняя МЛД проявлялась только психическими расстройствами, больные имели нулевую активность фермента (Cengiz et al., 2002); в другом случае с «психиатрическим» фенотипом остаточная активность была менее 1% (Marcão et al., 2005). У одной из двух сестер с поздней МЛД имелась шизофреноподобная

картина, а у второй единственным проявлением была послеродовая депрессия в течение месяца, при этом остаточная активность арилсульфатазы А была выше у первой (Kumperscak et al., 2005). Имеются гено-фенотипические корреляции. Еще первооткрыватели гена *ARSA* описали миссенс-мутацию p.Ile179Ser, оказавшуюся характерной для поздней ювенильной и взрослой форм в разных популяциях (Fluharty et al., 1993). Эта мутация, теперь имеющая уточненное обозначение c.542T>G (p.Ile181Ser), значительно снижает, но полностью не исключает активность фермента. Она чаще ответственно за «психиатрический» фенотип и обычно обнаруживается в компаунд-гетерозиготном состоянии с какой-либо другой (Tylki-Szymanska et al., 1996; Brault et al., 1997; Lugowska et al., 2002; Stoeck et al., 2016), хотя далеко не все подобные случаи связаны с этой мутацией (Berna et al., 2004; Gallo et al., 2004; Kumperscak et al., 2005; Marcão et al. 2005; Schneider et al., 2009). «Неврологический» фенотип чаще обусловлен гомозиготностью по мутации p.Pro426Leu (Baumann et al., 2002), ее современное обозначение: c.1283C>T (p.Pro428Leu). Rauschka и соавт. (2006) проанализировали группу больных с поздней МЛД, исходя из генотипов: 22 больных были гомозиготами по мутации p.Pro426Leu, 20 — компаунд-гетерозиготами по мутации p.Ile179Ser и какой-либо аллельной. Между группами найдены четкие клинические различия: в первой преобладали случаи с неврологическими расстройствами, а психические нарушения вначале отсутствовали или были легкими (хотя развивались по мере течения болезни); во второй группе преобладали больные с шизофреноподобными расстройствами поведения, асоциальным поведением, деменцией, тогда как двигательные симптомы отсутствовали либо были негрубыми; различия отмечены также по ЭНМГ-признакам и активности фермента (в первой группе — признаки демиелинизирующей нейропатии и более низкая остаточная активность). Редкий фенотип «чистой» полинейропатии не связан с определенной мутацией; в наблюдении Coulter-Mackie и соавт. (2002) найдена гомозиготность по мутации p.Thr286Pro; Comabella и соавт. (2001) описали необычную МЛД взрослых с псевдоминантным наследованием в испанской семье: мать 50 лет и дочь 32 лет, имевшие фенотип тяжелой полинейропатии, были компаунд-гетерозиготами по типичной для ранней МЛД мутации сайта сплайсинга IVS2+1G-A и миссенс-мутации p.Thr408Ile.

Приводим *наши наблюдения* поздней МЛД у четырех больных из неинбредных семей: трех русских и татарской (семья М.). Первый случай описан ранее (Руденская и др., 2006).

1. **К-в**, москвич, обследован в 1990 г. в возрасте 20 лет. В детстве развивался нормально, был активен, контактен, хорошо учился. С 12–13 лет появились нарастающие изменения личности: стал замкнутым, сузился круг интересов, отмечались неадекватные высказывания и поведение. Резко снизилась успеваемость, с трудом окончил 8 классов, поступил в ПТУ, фактически не учился, не справлялся с простой работой. Поскольку родители не обращались к врачам, был призван в армию, где вскоре развился острый психоз; комиссован с диагнозом шизофрении. Расстройства психики нарастали, были две суицидальные попытки; получил инвалидность II группы. Диагноз не вызывал сомнений до КТ и МРТ мозга, проведенных при очередной госпитализации с исследовательской целью (изучение картины мозга при шизофрении) и выявивших обширные симметричные участки перивентрикулярной демиелинизации, в связи с чем больного направили в МГНЦ. Родители диссимилировали состояние сына, но при целенаправленном расспросе сообщили, что в последние годы у него несколько изменились походка, речь и почерк, были эпизоды дневного недержания мочи и кала. В неврологическом статусе выявлена негрубая многоочаговая симптоматика: легкая слабость перонеальных мышц, клонويد стоп, отсутствие брюшных рефлексов, легкий тремор кистей при статическом напряжении с минимальной интенцией, неустойчивость в сенсibiliзированной позе Ромберга, замедленная, слегка дизартричная речь, изменение почерка по паркинсоническому типу. Психический статус (на фоне психотропных препаратов): поведение спокойное, ориентирован в месте и времени, заторможен, пассивен; правильно отвечает на простые вопросы и выполняет простые инструкции; не критичен к своему состоянию, считает себя здоровым; круг интересов, знаний и представлений резко сужен, снижена память; продуктивной симптоматики нет. ЭНМГ не проведена (отказ семьи). Диагноз поздней МЛД подтвержден резким снижением активности арилсульфатазы А в лейкоцитах: 5,1 нМ/мг в час (*N* 126,5–293,9).

2. **М.**, житель Казани, обследован в 18 лет. До 14 лет развивался без отклонений, учился средне, был малообщительным, немного неуклюжим, но особенности не выходили за рамки нормы. С 14 лет стала ухудшаться память, снизилась успеваемость. Нарушения медленно прогрессировали, продолжал учиться (требования в школе, где работала мать, были снижены). В 14–15 лет — период агрессивности. С 16 лет — явное снижение интеллекта, неопрятность, неадекватные суждения, элементы бредовых высказываний. При обращениях к врачам диагноз не установили. В 16 лет на допризывном осмотре (предполагалась служба в армии!) произошел острый конфликт с персоналом, после чего стал неуправляемым, убежал из дома, а если не мог выйти, часами беспорядочно бегал по дому; антисоциальных поступков не было. Затем поведение стало более упорядоченным, но деградация нарастала. После формального окончания школы находится дома, проводит время у компьютера. Наросла двигательная неловкость, периодически появляется легкий тремор. В последние месяцы получает психотропные препараты, но улучшения нет, напротив, нарушился сон, отмечены навязчивые действия, повторялись бредовые высказывания.

При МРТ, проведенной в 18 лет впервые, найдены перивентрикулярные изменения белого вещества. Страдает желчнокаменной болезнью, хроническим панкреатитом. Осмотр: внешность обычная, активно в разговор не вступает, отвечает на вопросы односложно, в основном адекватно; кроме возникающего при волнении общего тремора, неврологических симптомов (в частности признаков полинейропатии) нет. Активность арилсульфатазы А составила 16,8 нМ/мг в час (*N* 126,5–293,9), что подтвердило диагноз поздней МЛД.

3. **К-н**, житель Московской обл., обследован в 22 года. Рос в благополучной семье в условиях гиперопеки, в детстве развивался обычно. В подростковом возрасте посредственно учился (окончил 9 классов и ПТУ), был несдержан, импульсивен, рано начал употреблять алкоголь, проводил время в антисоциальной компании, задерживался органами правопорядка. В 19 лет был призван в армию, где плохо адаптировался: конфликтовал с сослуживцами, не справлялся с обязанностями. Через месяц самовольно покинул часть, после возврата был раздражителен, вспыльчив, угрожал аутоагрессией. Обследовался и лечился в психиатрическом стационаре, комиссован с диагнозом: транзиторное расстройство у гипертимно-истероидной личности. После этого не работал, злоупотреблял алкоголем в антисоциальной компании, неоднократно уходил из дома. В 21 год при задержании за драку отмечено неадекватное поведение: сообщал противоречивые сведения о себе, беспричинно улыбался и т.п. Расстройства поведения и снижение интеллекта быстро нарастали, стал эйфоричным, дурашливым, иногда вялым, апатичным, временами был неопрятен мочой и калом; бреда, галлюцинаций не было. При повторной госпитализации в психиатрический стационар проведена МРТ, выявившая перивентрикулярную демиелинизацию; была заподозрена лейкоцистозия, но выписан с диагнозом: шизофрения по типу ранней параноидной злокачественной с кататоническими симптомами. Через 4 мес при сбое в приеме карбамазепина, входившего в терапию, развился судорожный припадок. После этого семья самостоятельно обратилась в МГНЦ. Осмотр (на фоне терапии): жалоб не предъявляет, не критичен к своему состоянию, поведение спокойное, деменция; очаговых неврологических симптомов нет. Очень низкая активность арилсульфатазы А 9,3 нМ/мг в час (*N* 126,5–293,9) подтвердила диагноз.

Три наблюдения иллюстрируют «психиатрический» фенотип поздней МЛД. Болезнь К-ва и М. по возрасту начала относится к поздней ювенильной форме, но длительное течение с расстройствами психики и малозаметными неврологическими симптомами сближает ее с формой взрослых; такие «промежуточные» случаи известны (Tulki-Szymanska et al., 1996). Прежним диагнозом у К-ва и К-на была шизофрения, причем у К-ва поражение белого вещества при нейровизуализации стало неожиданной находкой. Паркинсоноподобный синдром (у К-ва) нетипичен для поздней МЛД, не исключено его медикаментозное происхождение.

4. **С.** 25 лет обследован в МГНЦ только лабораторно, клинические сведения приведены по медицинским документам. С раннего детства наблюдался неврологом по поводу перинатального поражения ЦНС (ходьба с 1,5–2 лет, гемипарез, редкие эпилептические припадки, непостоянный нистагм). С возрастом неврологические симптомы частично регрессировали. В 22 года возникли новые жалобы: снижение остроты зрения, усиление нистагма, слабость и скованность в ногах, эпизоды дневного недержания мочи, снижение памяти, «рассеянность». За год зрительные расстройства narosли, появились неустойчивость походки, регулярные императивные позывы к мочеиспусканию. МРТ выявила очаги демиелинизации (рис. 13), предполагали рассеянный склероз; лечение (плазмаферез, метилпреднизолон) не дало эффекта. В 25 лет в неврологическом статусе отмечены: грубый нистагм, гиперрефлексия в руках, патологические кистевые знаки, нижний спастический парализ с гиперрефлексией, клонусом стоп и надколенников, патологическими стопными знаками; чувствительность сохранна; скандированная речь, грубая интенция и дисметрия при координаторных пробах, походка спастико-паретико-атактическая;



Рис. 13. Магнитно-резонансная томограмма больного С. Диагноз: поздняя метохроматическая лейкодисстрофия

нарушение тазовых функций; умеренные когнитивные расстройства, снижен интерес к окружающему, ограничен словарный запас; психоза нет. Окулист: врожденный нистагм, частичная АЗН с сужением полей зрения.

Исключив ряд аутоиммунных болезней и нейроинфекций, больного направили в лабораторию НБО МГНЦ. Проведена диагностика МЛД: активность арилсульфатазы А 28 нМ/мг в час (N 126,5–293,9); при поиске частых мутаций в гене *ARSA* найдена мутация p.Ile181Ser в гетерозиготном состоянии; полное секвенирование гена не проводили.

Диагноз у С. установлен через 3 года после начала МЛД, развившейся на фоне независимой резидуальной симптоматики перинатального происхождения. У больного преобладают неврологические расстройства, хотя мутация p.Ile181Ser характерна для «психиатрического» фенотипа. Остаточная активность фермента у всех больных (4–22% нижней границы нормы) согласуется с поздней МЛД. Родители К-ва, М. и К-на не планировали деторождение (хотя больные были их единственными детьми, а матери находились в детородном возрасте) и воздержались от анализа ДНК у сыновей. Действительно, ДНК-диагностика практически важна для последующей дородовой диагностики у матерей (в ряде семей это неактуально просто из-за возраста родителей), для подтверждения диагноза обычно достаточно определения активности фермента. Однако следует отметить «псевдонедостаточность» арилсульфатазы А: низкую активность без клинических проявлений и накопления сульфатидов. Этот феномен, имеющийся у 10–15% европеоидов и обусловленный некоторыми непатогенными вариантами гена *ARSA*, надо учитывать в диагностике (Von Figura et al., 2001). В биохимически сомнительных случаях анализ ДНК приобретает диагностическое значение; дополнительным тестом является определение сульфатидов в моче.

Дифференциальный диагноз при «психиатрическом» фенотипе проводят с эндогенными психическими болезнями, в случаях с более поздним началом — с различными формами деменции; например, у больного 48 лет с двухлетним стажем психических расстройств предполагали энцефалопатию Хашимото — психоневрологическое осложнение аутоиммунного тиреоидита Хашимото (Stoeck et al., 2016). МЛД с преобладающими неврологическими расстройствами часто принимают за рассеянный склероз (как у нашего больного С.). Оба фенотипа дифференцируют с другими поздними лейкоцистрофиями и лейкоэнцефалопатиями.

Лечение поздней МЛД остается симптоматическим. Ожидания, связанные с ТГСК, пока не оправдались. Многолетнее наблюдение

за больным с «психиатрическим» фенотипом поздней МЛД не подтвердило ее эффекта (Smith et al., 2010), хотя авторы считают, что можно надеяться на результат при очень раннем начале лечения, особенно на выявленной лабораторно доклинической стадии, и применении усовершенствованных методов, например трансплантации генномодифицированных аутологичных стволовых клеток. De Hosson и соавт. (2011) провели аллогенную ТГСК пяти больным 18–29 лет с поздней МЛД: в двух случаях она не оказала влияния; у одного больного нормализовался уровень арилсульфатазы, но болезнь прогрессировала; у одного приостановилось прогрессирование (без улучшения); один умер через месяц от реакции «трансплантат против хозяина». В целом авторы расценили ТГСК как нерезультативную.

МГК проводится, как при других поздних аутосомно-рецессивных болезнях; для диагностики гетерозиготного носительства у родственников биохимические методы ненадежны, требуется анализ ДНК.

2.2. БОЛЕЗНЬ КРАББЕ

Болезнь Краббе (OMIM 245200) имеет аутосомно-рецессивное наследование и связана с геном *GALC*, кодирующим лизосомный фермент цереброзид-β галактоцереброзидазу. Первичный биохимический дефект — недостаточность фермента вследствие мутаций *GALC*, на определении его активности основана биохимическая диагностика. При недостаточности фермента, обеспечивающего распад галактоцереброзидов, происходит их накопление, что ведет к гибели олигодендроцитов, распаду белого вещества. По клинико-патоморфологическим признакам болезнь Краббе принадлежит к лейкодистрофиям.

Ген *GALC* (локус 14q31.3), идентифицированный в 1994 г. Sakai и соавт., содержит 16 экзонов; известно более 200 мутаций (HGMD).

Частота болезни Краббе около 1/100 000 человек. Подавляющее большинство случаев составляет «классическая» ранняя младенческая форма с началом на 1-м полугодии. Все прочие формы относят к поздним и подразделяют на позднюю младенческую (начало в 7 мес–4 года), ювенильную (5–19 лет) и взрослую (от 20 вплоть до 60 лет). Считается, что ранняя младенческая форма составляет 95% случаев, однако в материале международного регистра на ее долю пришлось лишь 62%, другие формы составили 38%, в том числе 5% — случаи с началом в подростковом (позже 11 лет) и взрослом возрасте (Duffner et al.,

2012). Поздняя форма преобладает в Японии: 59% в группе, включавшей 51 больного (Hossain et al., 2014). Высокая доля поздней болезни Краббе отмечена в сицилийской провинции Катания: из 26 больных, внесенных в 1978–2009 гг. в региональный регистр НБО, ранняя младенческая форма была у 9 (34%), а у 17 (66%) — поздние, в том числе у двух больных взрослая: с началом в 23 года (Fiumara et al., 2011).

В целом болезнь Краббе у взрослых — редкость. Комплексная диагностика ряда лейкодистрофий у 76 больных с начавшимся во взрослом возрасте спастическим парапарезом неясной этиологии выявила лишь два случая поздней болезни Краббе, при том что спастический парапарез — ее главный признак (Müller Vom Hagen et al., 2014).

Среди наших наблюдений болезни Краббе нет случаев с началом в юношеском и взрослом возрасте, хотя биохимическая и ДНК-диагностика болезни Краббе проводится в лаборатории НБО МГНЦ в течение многих лет. Наряду с традиционным методом энзимодиагностики сейчас определяют активность фермента в сухом пятне крови методом tandemной масс-спектрометрии, что повысило доступность исследований. Если задачей является только уточнение диагноза, биохимической диагностики обычно достаточно. При анализе ДНК вначале проводят поиск частых мутаций, при их отсутствии — частичный анализ гена. На смену полному секвенированию гена *GALC* пришло использование созданной в лаборатории NGS-панели «лейкодистрофии/лейкоэнцефалопатии».

Гено-фенотипические корреляции при болезни Краббе имеются, но мутаций, патогномоничных для разных форм, нет. Самая частая мутация *GALC* — делеция 30 т.п.н. Для раннемладенческой формы характерна гомозиготность по этой мутации, при поздних формах она встречается в состоянии компаунд-гетерозиготности с другими. Относительно частой при поздних формах является миссенс-мутация с.809G>A (p.Gly270Asp), но описан достаточно широкий спектр других мутаций. Так, у четырех японских больных с взрослой болезнью Краббе были найдены четыре новые мутации (Furuuya et al., 1997).

В провинции Катания выявлено накопление не описанной в других популяциях мутации p.Gly41Ser, связанное с эффектом основателя. У всех 8 больных — уроженцев Катании, которым провели анализ ДНК, была найдена эта мутация в состоянии гомозиготности (у 4 больных) или компаунд-гетерозиготности с различными другими (у 4). Возраст начала в этой группе широко варьировал (14 мес–23 года) в том числе у гомозигот (3, 4 и 23 года). У гомозигот отмечена общая тенденция

более длительного течения: двое заболевших в детстве были живы в 27 и 47 лет, заболевшие в 23 года — в 41 год и 47 лет, хотя у всех была глубокая двигательная инвалидизация; остаточная активность фермента варьировала от 1 до 6% (Fiomara et al., 2011).

Сравнение 28 случаев взрослой формы и 13 более ранних не обнаружило гено-фенотипических корреляций (Debs et al., 2013).

Таким образом, четко предсказать течение поздней болезни Краббе по молекулярно-генетическим и биохимическим данным невозможно.

Клиническая картина болезни Краббе у взрослых существенно отличается от детских форм, особенно по течению: в части случаев болезнь почти не прогрессирует годами и десятилетиями. Первым признаком почти всегда является изменение походки из-за спастического парапареза, который и в дальнейшем остается ведущим, а иногда единственным симптомом (Baja et al., 2002; Sehgal et al., 2011). Возможен гемипарез (Duffner et al., 2012). Описано даже острое развитие гемипареза, прогрессирующая демиелинизация в этом случае выявлена при диффузионно-взвешенной МРТ (Mamada et al., 2016). Может присоединиться поражение периферических мотонейронов (Henderson et al., 2003). Часто развивается полинейропатия, иногда асимметричная (Sabatelli et al., 2002; Sedel, 2008); в наблюдении Agachi и соавт. (2016) полинейропатия была единственным симптомом. У многих больных деформируются стопы по типу фридрейховых. Из трех неродственных больных у двух преобладал спастический парапарез, у одного гемипарез, у всех была полинейропатия без цитоплазматических включений, типичных для ранней болезни Краббе: у одного демиелинизирующая, у двух аксональная (Malandrini et al., 2013). В семье с пятью больными спастичность была легкой, а доминировала атаксия — при типичной для поздней формы картине МРТ без вовлечения мозжечка (Shao et al., 2016). Возможны бульбарные расстройства (Sedel, 2008). Нередко повышено содержание белка в ЦСЖ, но в меньшей степени, чем при ранней форме.

Debs и соавт. (2013) суммировали 28 собственных и литературных наблюдений болезни Краббе с началом после 16 лет. В 96% случаев первыми были пирамидные нарушения, в последующем у всех больных развился выраженный спастический пара-/тетрапарез; полинейропатия имела у 59% (из них у 80% демиелинизирующая); также отмечены дизартрия (31%), мозжечковая атаксия (27%), деформация стоп (27%), расстройства глубокой чувствительности (23%), атрофия языка (15%), АЗН (12%), когнитивные нарушения (12%); умеренно повышенное содержание белка в ЦСЖ выявлено у 54%. Как правило, болезнь текла

медленно — более 10 лет, лишь в двух случаях наблюдалось быстрое течение.

Данные международного регистра сходны, за исключением редкости полинейропатии: лишь у одного больного из группы с началом в юношеском и взрослом возрасте (Duffner et al., 2012).

Основная роль в инструментальной диагностике принадлежит *MPT*. Уже на ранней стадии болезни страдают кортикоспинальные пути, затем вовлекаются зрительная лучистость (89%), валик мозолистого тела. По данным Debs и соавт. (2013), при взрослой болезни Краббе гиперинтенсивность сигнала от пирамидных путей имела у 94% больных, зрительной лучистости — у 89%, мозолистого тела — у 60%. Поражение белого вещества мозжечка, типичное для ранней формы, у взрослых больных отсутствует, других отличий *MPT* при ранних и поздних формах нет (Farina et al., 2000; Fontaine et al., 2003; Wang et al., 2007; Sehgal et al., 2011; Debs et al., 2013). Wang и соавт. (2007) проанализировали данные *MPT* и *MP*-спектроскопии у больной 28 лет с началом в 23 года и картиной спастического парапареза: при *MPT* найдены изменения пирамидных путей, валика мозолистого тела и минимально — прилежащих отделов боковых желудочков, а также не описанное в других случаях истончение спинного мозга. *MP*-спектроскопия выявила сниженное содержание креатина, холина, *N*-ацетиласпартата и глутамата в верхней части пирамидного тракта, но не в лобных долях. Описаны единичные случаи поздней болезни Краббе с нормальной *MPT* (Sato et al., 1997; Bajaj et al., 2002). Примером служит семейный случай с фенотипом «чистой» наследственной спастической параплегии без изменений *MPT*, другие особенности наблюдения — значительные различия по возрасту начала у двух больных братьев (после 10 лет и после 30 лет) и переходящие симптомы гетерозиготного носительства у отца (Bajaj et al., 2002).

Таким образом, при характерных клиническом ядре и картине *MPT* фенотипы поздней болезни Краббе достаточно разнообразны. Неоднократно описаны внутрисемейные различия (Kolodny et al., 1991; Turazzuni et al., 1997; Farina et al., 2000; Bajaj et al., 2002; Fiumara et al., 2011; Duffner et al., 2013), даже сочетание в семье позднемладенческой и взрослой форм (Vendru et al., 1991).

В зависимости от клинической картины *дифференциальный диагноз* болезни Краббе в юношеском и взрослом возрасте проводят с другими поздними наследственными лейкоцистрофиями и лейкоэнцефалопатиями, наследственными спастическими параплегиями

и моторно-сенсорными нейропатиями, рассеянным склерозом, боковым амиотрофическим склерозом, дефицитом витамина В₁₂.

Известна так называемая атипичная болезнь Краббе, связанная с геном просапозина *PSAP* (OMIM 611722), но она только ранняя.

Единственный метод *лечения* — ТГСК при раннемладенческой форме. Считают, что относительные шансы на успех есть лишь при начале лечения на доклинической стадии (хотя и в этом случае высок риск осложнений, в том числе летальных). В связи с возможностью раннего лечения в штате Нью-Йорк в 2006 г. проводился биохимический скрининг новорожденных на болезнь Краббе, однако он оказался неэффективным и не был продолжен. При поздней форме успешность ТГСК не доказана, хотя есть единичные примеры. Так, мужчине с 16-летним стажем болезни ТГСК провели в 41 год; двухлетнее наблюдение показало стойкое повышение активности фермента, клинически — не только отсутствие прогрессирования, но и улучшение походки (Sharp et al., 2013). Однако отдельные наблюдения малоубедительны, так как и без этой терапии течение у взрослых может быть очень медленным, даже стационарным (Duffner et al., 2012). Как при ряде других лизосомных болезней, рассматривается генная терапия с использованием фармакологических шаперонов (Graziano et al., 2016; Spratley et al., 2016), причем направленная именно на «поздние» мутации (Hossain et al., 2015).

МГК проводится, как при других аутосомно-рецессивных болезнях. Риск для потомства больных низкий, для сибсов — 25% с возможностью дородовой или доимплантационной ДНК-диагностики при молекулярно подтвержденном диагнозе больного и гетерозиготности родителей.

2.3. БОЛЕЗНЬ НИМАНА–ПИКА, ТИП С

Болезнь Нимана–Пика, тип С (НП-С; в международной литературе NPC) — аутосомно-рецессивное заболевание из подгруппы сфинголипидозов, характеризующееся преимущественным поражением ЦНС и тяжелым прогрессирующим течением. Болезнь известна с начала 1960-х годов, но считалась очень редкой: очевидно, из-за клинического многообразия, неспецифичности невровизуализационной картины и трудностей биохимической диагностики многие случаи не выявлялись. Первый и, как оказалось, основной ген идентифицирован Carstea et al. в 1997 г.; в 2002 г. Naureckiene и соавт. идентифицировали второй

ген. Оба гена регулируют внутриклеточный обмен липидов, прежде всего холестерина, обеспечивая его выведение из лизосом. Две генетические формы, сходные клинически, обозначены как НП-С-1 (NPC1, OMIM 257220) и НП-С-2 (NPC2, OMIM 607625), соответствующие *гены* — *NPC1* и *NPC2* (или *HE1*). С развитием ДНК-диагностики появились многочисленные наблюдения в разных странах, и представления о распространенности НП-С изменились. Сейчас ее считают относительно частой: минимальная *частота* 1:120 000 новорожденных (Vanier, 2010). Около 95% приходится на долю НП-С-1. Из 29 случаев НП-С, подтвержденных в нашей лаборатории (найлены обе аллельные мутации), 28 — НП-С-1 и лишь один — НП-С-2.

Клинически НП-С очень разнообразна, прежде всего по возрасту начала. Основную долю составляет «классическая» ювенильная форма (начало в 6–15 лет, чаще до 10 лет), гораздо более редки ранние (неонатальная, младенческая, детская) и взрослая (начало с 15 лет вплоть до 6–7-го десятилетий). В классификации НП-С есть разночтения: некоторые авторы выделяют юношескую или подростковую (adolescent) НП-С с началом в 15–17 лет, а взрослую (adult) отсчитывают с 18 лет (Josephs et al., 2003; Patterson et al., 2013), но большинство относят к взрослой форме все случаи с началом после 15 лет. Мы придерживаемся этого и во избежание путаницы с ювенильной НП-С: термины «juvenile» и «adolescent» в русском переводе четко не различаются. Началом считают возникновение психоневрологических симптомов, так как возраст появления висцеромегалии (если она есть) часто нельзя выяснить. Вопрос классификации не формальный: универсальные критерии важны и для исследовательских целей (анализ клинико-генетических корреляций и др.), и в практической диагностике.

Взрослая форма составляет значимую долю в структуре НП-С. Из 52 случаев, прошедших в 1976–2000 гг. через клинику Мэйо (США), было 5 (10%) с началом после 18 лет (Josephs et al., 2003). Во Франции в 1985–2005 гг. НП-С диагностирована у 133 членов 99 семей, взрослая форма (начало после 15 лет) была у 13 (10%) неродственных больных (Sévin et al., 2007). В представительном международном регистре НП-С, объединившем регистры США, Канады, Бразилии, 14 европейских стран, Австралии и включившем сведения о 163 живых в 2012 г. больных, вклад НП-С с началом после 15 лет оказался гораздо выше: 27% (Patterson et al., 2013); возможно, сдвиг в сторону поздних форм связан с тем, что ранние случаи с небольшой продолжительностью жизни имели меньше шансов попасть в регистр живых больных. В нашей

выборке преобладает ювенильная форма у детей (Руденская и др., 2006; Михайлова и др., 2010; Захарова и др., 2012; Прошлякова и др., 2015). К взрослой форме относится лишь одно наблюдение (Руденская и др., 2011); к нему примыкают случаи ювенильной формы с длительным течением у взрослых, например у 27-летней женщины, болевшей с 6 лет (Клюшников и др., 2013, 2014).

Средний возраст начала *взрослой НПС* у больных международного регистра — 21 год (15–48 лет), в другой международной группе, включившей 68 случаев (13 французских и 55 из других стран), — 25 лет (Sévin et al., 2007). Более половины случаев манифестирует *психическими и когнитивными расстройствами*, часто психозом (Hulette et al., 1992; Shulman et al., 1995; Campo et al., 1998; Battisti et al., 2003; Walterfang et al. 2006; Sévin et al., 2007; Sandu et al., 2009). Из 68 больных, проанализированных Sévin и соавт., у 38% первым проявлением были психические расстройства, у 23% — когнитивные (исключая психические), у 39% — неврологические симптомы (атаксия, дистония, дизартрия). В процессе болезни когнитивные расстройства разной степени имелись у всех больных, расстройства психики — у 40%, в том числе у 25% — картина «больших психозов» (Patterson et al., 2010, 2013). Из пяти больных клиники Мэйо психоз был у двух (Josephs et al., 2003). Психозы при взрослой НПС многообразны: шизофреноподобный биполярный, обсессивно-компульсивный, параноидный синдром, слуховые и зрительные галлюцинации, навязчивые идеи и страхи; начало острое или постепенное; возможно рецидивирующее течение (Sullivan et al., 2005; Tyvaert et al., 2005; Walterfang et al., 2006; Patterson et al., 2010, 2013; Maubert et al., 2015). Другие психические расстройства — депрессия, нарушения поведения с агрессией, самоизоляция (Sévin et al., 2007). Психоз бывает и при ювенильной НПС, но не на 1-м десятилетии, а в юношеском возрасте. В наблюдении Walterfang и соавт. (2010) у ребенка в 4 года появилась атаксия, в 12 лет диагностирована НПС, а в 15 лет развилась эпилепсия с постиктальным психозом; отмечая атипично ранний постиктальный психоз, авторы подчеркивают особую предрасположенность к психозам у больных с НПС юношеского возраста. Возможно, «психозогенность» НПС в этом возрасте объясняется ранней аксональной дегенерацией, нарушающей процессы кортико-кортикальной (лобно-височной и др.) миелинизации, происходящие в середине 2-го—середине 3-го десятилетий жизни. Другое наблюдение касается НПС у разнополых сибсов: у брата в 16 лет развился шизофреноподобный психоз, в 25 лет отмечены двигательные

и когнитивные расстройства; у старшей сестры все симптомы появились в 31 год в более мягкой форме; отмечая внутрисемейные различия, авторы обсуждают известный половой диморфизм шизофрении и предполагают определенную общность нейробиологических механизмов двух болезней (Walterfang et al., 2009). Психические расстройства могут долго доминировать в клинической картине, маскируя другие симптомы, особенно при нормальной МРТ. Нередко ошибочно диагностируют эндогенное психическое заболевание: один больной наблюдался с диагнозом шизофрении 8 лет (Shulman et al., 1995), другой — 15 лет (Josephs et al., 2003). Такие случаи подчеркивают необходимость регулярного тщательного неврологического обследования психиатрических больных, особенно молодых — даже при нормальных КТ и МРТ. Дополнительная трудность состоит в том, что некоторые симптомы НП-С (хореоатетоидные и дистонические гиперкинезы, паркинсонизм, дизартрия) сходны с побочными эффектами нейролептиков, и их появлению на фоне лечения нейролептиками не придают диагностического значения. Насторожить в отношении взрослой НП-С и ряда других нейрометаболических болезней могут атипичные особенности самих психических расстройств, в частности резистентность к нейролептикам (Turpin & Baumann, 2003).

Из *неврологических симптомов*, возникающих на разных стадиях взрослой НП-С, характерны мозжечковая атаксия (более 70%), дизартрия (60–65%), экстрапирамидные расстройства: дистония, паркинсонизм, хорея (55–60%) (Sévin et al., 2007; Patterson et al., 2013).

Типичен вертикальный надъядерный офтальмопарез (70–75%); считается, что он особенно характерен для ювенильной НП-С, но, по данным международного регистра, частота этого специфичного (хотя не патогномоничного) признака при ювенильной и взрослой формах одинакова. Этот и другие глазодвигательные симптомы, а также методику их оценки при неврологическом обследовании описывает и наглядно демонстрирует «Информационный центр по глазодвигательным нарушениям», разработанный фармацевтической компанией Actelion Pharmaceuticals Ltd (русскоязычный сайт: www.neurocular.ru).

Другой специфичный симптом НП-С — катаплексия (как правило, геластическая, то есть провоцируемая смехом), но при взрослой форме она встречается редко: менее чем в 10% случаев; также редки эпилепсия, пирамидные и бульбарные расстройства (Imrie et al., 2002; Sévin et al., 2007; Patterson et al., 2013).

МРТ при взрослой НП-С нередко не изменена, особенно на ранних стадиях болезни; со временем часто нарастает атрофия: в случаях

с преобладанием психических расстройств — корковая, особенно лобная, возможна атрофия мозолистого тела, причем параметры состояния мозолистого тела отражают течение болезни (Walterfang et al., 2011). Однако даже на поздних стадиях картина МРТ может оставаться нормальной (Sévin et al., 2007).

Висцеральным симптомам при взрослой НП-С придают меньшее значение, чем при ранних формах. Действительно, гепатомегалию находят всего в 10–15% случаев, спленомегалия имеется у 50–55% больных, но умеренная, часто не выявляется физикальными методами, колеблется по выраженности в ходе болезни и со временем может убывать (Tuvaert et al., 2005). Однако данные международного регистра неожиданно показали, что соматические симптомы, типичные для ранней НП-С, нередки и при поздней форме: в анамнезе у 21% больных была желтуха в периоде новорожденности, у 30% — гепатоспленомегалия в раннем детстве (Patterson et al., 2013). При поздней НП-С эти давние симптомы недоучитываются: забываются по прошествии лет или не ассоциируются с новыми жалобами. Целенаправленное выяснение раннего анамнеза в отношении патологии печени, как и УЗИ брюшной полости помогают в диагностике.

НП-С-2 клинически не отличается от НП-С-1, но при ней больше доля ранних тяжелых случаев. Встречается, однако, и взрослая НП-С-2. Так, описаны две сестры, у которых НП-С-2 началась в конце 3-го десятилетия с психических расстройств и деменции, а затем появились неврологические симптомы (Klunemann et al., 2002).

Разработана система балльной оценки трех групп симптомов НП-С (соматические, неврологические, психиатрические) и их комбинаций, определяющая по сумме баллов и с учетом семейного анамнеза вероятность диагноза: высокая, средняя, низкая (Wijburg et al., 2012). Этот очень полезный «Индекс вероятности НП-С» помогает не пропустить важные симптомы при обследовании, оценить их роль и показания к лабораторной диагностике; он опубликован в информационных материалах фармацевтической компании Actelion Pharmaceuticals Ltd (<http://npc-info.ru/>, <http://npc-SI.ru/>), Федеральных методических рекомендациях по диагностике и лечению НП-С (2013, 2015), статьях (Клюшников и др., 2013).

Темпы прогрессирования и продолжительность жизни при взрослой НП-С широко варьируют. Средний возраст 20 умерших больных составил 38 ± 10 лет, а некоторые дожили до 70 лет (Sévin et al., 2007). В целом (но не в каждом отдельном случае) чем раньше начало, тем тяжелее течение.

Специфичная *биохимическая диагностика* НП-С, основанная на обнаружении неэтерифицированного холестерина в лизосомах и требующая исследования культуры кожных фибробластов с проведением нагрузочных тестов, сложна. Вспомогательный метод — определение активности хитотриозидазы; этот показатель имеет ограниченную информативность: с одной стороны, активность фермента повышена лишь у части больных с НП-С, с другой — повышается и при ряде прочих лизосомных болезней, однако этот относительно несложный тест полезен в качестве предварительного. В последние годы показано повышенное содержание в плазме больных двух оксистеролов: холестан-3- β ,5- α ,6- β -триола и 7-кетохолестерина, а также лизосфингомиелина 509; их определение предложено в качестве чувствительного и специфичного метода биохимической диагностики НП-С (Jiang et al., 2011; Bauer et al., 2013; Voenzi et al., 2014). В лаборатории НБО методы определения биохимических маркеров используются как скринирующие перед ДНК-диагностикой (Прошлякова и др., 2015).

Основной является *ДНК-диагностика*, хотя она тоже имеет ряд сложностей. Это, в частности, большой размер гена *NPC1* (25 экзонов, 47 т.п.н.) и многообразие мутаций. Зарегистрировано более 420 мутаций *NPC1*, из них почти 300 — миссенс- и нонсенс-мутации (HGMD). Большинство мутаций обнаружены в единичных семьях, но многие выявлены неоднократно. Относительно частыми в европейских популяциях считаются мутации p.Pro1007Ala и p.Le1061Thr, с их поиска начинали ДНК-диагностику НП-С в лаборатории НБО МГНЦ. Однако в наших наблюдениях мутация p.Le1061Thr не встретилась, мутация p.Pro1007Ala выявлена в 9 из 56 аллелей, а второй по частоте оказалась мутация p.Ser954Leu, обнаруженная в 6 аллелях. Эта мутация в экзоне 19 гена *NPC1*, значительно нарушающая функции белка, ранее описана у больных из Германии и Канады (HGMD). С учетом неоднократно обнаружения она включена в первоочередной поиск при ДНК-диагностике НП-С в нашей лаборатории.

Анализ верифицированных случаев НП-С (90 больных из регистра США, 40 больных в испанской выборке и др.) выявил гено-фенотипические корреляции: связь типа мутаций *NPC1* и *NPC2* с клинической картиной и липидным профилем (Millat et al., 2001; Park et al., 2003; Fernandez-Valero et al., 2005; Verot et al., 2007; Garver et al., 2010; Macías-Vidal et al., 2010). О взаимосвязи «генотип — фенотип» свидетельствует и то, что разные формы НП-С у sibсов не описаны. Вместе с тем эти корреляции неабсолютны, и тип мутации имеет ограниченное

прогностическое значение. Некоторые мутации описаны при разных фенотипах, в частности мутация p.Ser954Leu найдена и при ювенильной, и при взрослой НП-С. Возможно, клинические различия связаны с разными аллельными мутациями.

Почти все исследовательские группы сталкивались со случаями выявления лишь одной мутации в гетерозиготном состоянии, а у некоторых больных с клинически несомненной НП-С вообще не находили мутаций *NPC1* и *NPC2*, что заставляло предполагать наличие третьего гена (Vanier, 2010). Однако скорее это связано с атипичными мутациями (крупные перестройки, внутриинтронные мутации), не выявляемыми рутинными методами ДНК-анализа. Еще одна проблема — интерпретация ранее не описанных мутаций, требующая особой осторожности, так как ген *NPC1* содержит множество непатогенных полиморфных вариантов. Трактовка некоторых генных изменений по мере накопления данных меняется, например замена с.441+1G>A в гене *NPC2*, считавшаяся мутацией, теперь расценивается как непатогенный вариант.

О сложности диагностики взрослой НП-С на долабораторном этапе свидетельствует значительный срок между началом болезни и установлением диагноза: в среднем 6–8 лет (Sévin et al., 2007; Patterson et al., 2013) — больше, чем при ранних формах.

При скрининге на мутации *NPC1* и *NPC2* 250 больных старше 18 лет в 30 психиатрических и неврологических учреждениях европейских стран и США у 3 больных (1,2%) была впервые диагностирована НП-С: найдены обе аллельные мутации *NPC1* (Bauer et al., 2013). Частота 1,2% достаточно высока и указывает на недоучет НП-С у взрослых психиатрических и неврологических больных, однако этот показатель является минимальным: еще у 11 больных группы найдены мутации в гетерозиготном состоянии (8 — *NPC1*, 3 — *NPC2*), у одного — гетерозиготность по варианту *NPC1* с недоказанной патогенностью. Авторы осторожно расценили эти 12 наблюдений (клинически в них преобладали психозы) как сомнительные и не включили в расчет частоты болезни, но среди них, несомненно, есть случаи НП-С; таким образом, вклад нераспознанной НП-С в структуру психоневрологической патологии взрослых еще больше.

Приводим *наблюдение* взрослой формы НП-С (Руденская и др., 2011).

Больная С., единственный ребенок в белорусской семье, наблюдалась нами в возрасте 18–20 лет. Наследственность не отягощена, родители — уроженцы разных областей Белоруссии, не состоят в кровном родстве. Жалобы (родителей)

на утомляемость, заторможенность, резкое сужение круга интересов и общения, снижение памяти и концентрации внимания, иногда нечеткость речи, поперхивание, слюнотечение, замедленную неуверенную походку с эпизодическим подворачиванием правой стопы. В детстве развивалась нормально, была подвижной, общительной, училась средне; соматически была здорова. В 15 лет переехала с родителями из Белоруссии в Москву. Вскоре родители заметили изменение поведения: пассивность, эмоциональную лабильность, плаксивость. В новой школе не общалась с одноклассниками, свободное время проводила исключительно дома, хуже училась, что вначале связали с трудностями адаптации. Позже стали явными инфантильное поведение, ограничения и несоответствие возрасту интересов, снижение памяти, непостоянные нарушения речи и походки. Окончила школу, но фактически с программой не справлялась, поступила на платное отделение ветеринарной академии, училась слабо (безосновательно боялась наказания за плохие оценки), после 1-го курса оформили академический отпуск, находилась дома. Поведение было спокойным, иногда высказывала «странные идеи» (например, немотивированный страх, что отец заставит ее ходить в церковь). В 17–18 лет обследована в ряде стационаров; исключена гепатолентикулярная дегенерация; не выявлено патологии при МРТ головного мозга; состояние психики расценивали как «церебрастенический синдром», «психический инфантилизм». При обращении в МГНЦ диагноз не был установлен. Осмотр: больная выглядит моложе паспортного возраста; S-образный сколиоз; соматической патологии не найдено. Неврологический статус: черепномозговая иннервация (в частности глазодвигательные функции), мышечная сила, рефлексы, чувствительность, координация — в норме; негрубая экстрапирамидная симптоматика: гипомимия, брадикинезия, ходьба без содружественных движений рук; указанных в выписке дистонии стопы и дизартрии при осмотре не было. Психический статус: поведение спокойное, дружелюбное, жалоб нет, критика отсутствует, контакт формальный, на простые вопросы отвечает односложно, суждения инфантильные, интеллект и память умеренно снижены, продуктивной симптоматики не выявлено. После исключения ювенильной болезни Гентингтона (в лаборатории ДНК-диагностики МГНЦ) и повторного биохимического исключения гепатолентикулярной дегенерации была начата ДНК-диагностика НП-С: не найдены частые мутации *NPC1* p.Pro1007Ala и p.Ile106Thr. Психиатром не подтверждено эндогенное психическое заболевание. В период обследования через 2 мес после обращения в МГНЦ у больной развился острый психоз: внезапно стала беспокойной, возбужденной, собиралась куда-то идти без объяснений, на попытки удержать реагировала агрессивно. Ночью не спала, стояла возле зеркала («будто с кем-то говорила»), открыла окно, стала кричать; заявила, что видит «подозрительного мотоциклиста», пыталась звонить в МЧС. На следующий день «узнавала» бабушку в посторонних людях, говорила, что не доверяет родителям, заворачивалась в одеяло («показывала Фантомаса»). Была экстренно госпитализирована в психиатрический стационар с диагнозом: острое полиморфное психотическое расстройство. Психический статус (по выписке): жалоб не предъявляет, частично дезориентирована: путает местонахождение палаты, не знает число и месяц; заговаривает с незнакомыми людьми, делает им замечания, без разрешения заходит в мужские палаты; спокойно сообщает, что ее отец умер,

о чем она узнала, так как ее «попросили дернуть за полог»; поведение частично корригируется вербально. В неврологическом статусе: дизартрия, неуверенная походка, тремор рук, короткие эпизоды генерализованного тремора. МРТ, как и прежде, без патологии. При УЗИ брюшной полости обнаружили спленомегалию: размеры селезенки 176×80 мм (норма до 120×70 мм); изменений гемограммы не было. Больную перевели в психосоматический стационар, где исключили болезни крови. На фоне лечения острые психотические явления постепенно регрессировали, девочка была крайне вялой, апатичной, не вставала с постели, не говорила, сохранялись элементарные бытовые навыки. После 3-месячного пребывания в стационарах лечилась амбулаторно (клопиксол, неупелтил, глиатилин); со временем стала несколько активнее, начала общаться с родителями. Параллельно мы продолжили лабораторную диагностику НП-С. Выявлена повышенная активность хитотриозидазы в плазме крови: 400 нмоль/мл в час при норме до 198 нмоль/мл в час. При полном анализе гена *NPC1* методом прямого секвенирования найдены две мутации в компаунд-гетерозиготном состоянии: новая с.326dupT (p.Cys109fs*1) и ранее описанная (в том числе нами) с.2861C>T (p.Ser954Leu), что подтвердило диагноз. Родители были информированы о возможностях терапии и генетических аспектах болезни.

Через год после первого обращения: находится дома, иногда выходит в сопровождении родителей. Избыточно прибавила в весе (без усиления аппетита). Размеры селезенки уменьшились (145×54 мм). Сохраняются слюнотечение, легкая дизартрия, дистоническая установка стопы, эпизодически дисфагия. При осмотре мимолетный эпизод тремора, остальные очаговые симптомы прежние, негрубые. Деменция значительно выросла: знает свой возраст, но не может назвать день рождения; смотрит телевизионные сериалы, но не помнит ни одного названия (хотя понимает вопрос и пытается ответить: «Какие сериалы? Разные»), не вспоминает событий прошлого, родственников, подруг; не помнит, что делала несколько часов назад. Не может помочь по хозяйству, перестала вышивать, что раньше любила, основные навыки самообслуживания не утрачены, но неаккуратна в соблюдении гигиены. Пассивна, бездеятельна. Контакт с родителями сохраняется. Поведение спокойное, продуктивной симптоматики нет.

Спустя еще 2 года сведения от отца: состояние без существенных изменений; на специфичное лечение дочери родители не настроены; от деторождения воздержались.

В данном случае взрослой форме НП-С соответствуют возраст начала (по достижении 15 лет) и особенно клиническая картина с преобладанием психических расстройств при негрубых, почти не нарастающих за 5 лет неврологических симптомах. Между началом болезни и установлением диагноза прошло 3 года, от обращения в МГНЦ до диагноза — 8 мес. Дифференциальный диагноз проводился с несколькими наследственными болезнями, характеризующимися экстрапиримидным синдромом и деменцией. Лабораторно были исключены ювенильная болезнь Гентингтона, гепатолентикулярная дегенерация,

клинически — поздние лейкодистрофии, поздняя болезнь Ли, болезнь Фара, атипичная ННЖМ 1-го типа, паллидострионигральная дегенерация, редкая ранняя деменция с тельцами Леви. Нормальная МРТ и легкая степень двигательных расстройств позволяли предполагать эндогенное психическое заболевание, тем более что дистонию при осмотре мы не видели, а гипомимия, брадикинезия и скованность походки могли быть психогенными, но после обнаружения спленомегалии (ранее не выявлявшейся физикально) и высокой активности хитотриозидазы мы продолжили ДНК-диагностику НП-С, подтвердившую диагноз.

Наблюдение иллюстрирует широкий *дифференциально-диагностический круг* поздней НП-С. Об этом же свидетельствует разнообразие предшествующих диагнозов у больных, проанализированных Sevin и соавт. (2007): шизофрения, паркинсонизм, рассеянный склероз, гепатолентикулярная дегенерация, болезни Крейтцфельда–Якоба, Альцгеймера, энцефалопатия Вернике. В зависимости от возраста и симптоматики дифференциальный диагноз проводят также с торсионной дистонией, спиноцеребеллярными атаксиями, вертикальным надъядерным офтальмопарезом, катаплексией и рядом других болезней.

До недавнего времени эффективного *лечения* НП-С не было, попытки медикаментозного и диетического воздействия на липидный обмен, а также ТГСК и трансплантации печени не привели к успеху (Patterson et al., 2001; Imrie et al., 2007).

В последние годы появились многочисленные данные об эффекте препарата миглустат (Zaveska®), разработанного швейцарской фармацевтической компанией Actelion Pharmaceuticals Ltd. Препарат, первоначально созданный для лечения болезни Гоше, ингибирует гликозилцерамидсинтазу — фермент, катализирующий первую стадию синтеза гликофинголипидов, и тем самым препятствует их накоплению, то есть механизм терапии — субстрат-редуцирующий. Важное достоинство миглустата — способность проникать через гематоэнцефалический барьер. Терапия миглустатом показана только при наличии психоневрологических расстройств. Препарат дает эффект при всех формах НП-С, но особенно при ювенильной и взрослой: уменьшаются или стабилизируются двигательные и когнитивные нарушения, увеличивается продолжительность жизни больных (Ключников и др., 2013, 2014; Galanaud et al., 2009; Pineda et al., 2009; Wraith et al., 2010; Szakszon et al., 2014; Bowman et al., 2015; Fecarotta et al., 2015; Santos-Lozano et al., 2015; Coutinho et al., 2016; Papandreou & Gissen, 2016; Sedel et al., 2016). В России миглустат зарегистрирован в 2009 г. По опубликованным

данным, лечение получали 9 российских больных: 8 детей и женщина 27 лет, болеющая с 6 лет (Ключников и др., 2013; Новиков, 2013; Михайлова и др., 2012, 2014; Голенко и др., 2016). Терапия проводится пожизненно. Форма выпуска — капсулы по 100 мг для приема внутрь, рекомендуемая доза для больных старше 12 лет 200 мг 3 раза/сут. Препарат обычно хорошо переносится, побочные эффекты (потеря массы тела, диспептические расстройства) носят нетяжелый временный характер и корректируются. Разрабатываются и другие подходы к лечению НП-С, некоторые препараты — в стадии клинических испытаний (Papandreou & Gissen, 2016). Не утратила значения симптоматическая терапия.

МГК семей с молекулярно подтвержденным диагнозом НП-С проводится, как при других рецессивных болезнях. Однако есть исключительные случаи. Так, в двух неродственных семьях, где у пробандов были найдены обе аллельные мутации *NPC1*, у здоровых ранее отцов появились симптомы взрослой НП-С. Вначале предположили нехарактерное для НП-С проявление гетерозиготного носительства, но при полном секвенировании гена *NPC1* у отцов, кроме мутаций, унаследованных пробандами, обнаружили другие мутации во вторых аллелях, то есть оба отца имели две мутации *NPC1* в компаунд-гетерозиготном состоянии, одну из которых передали больным детям (Vanier, 2010). Такие редчайшие ситуации, если они не распознаны, могут привести к ошибкам при МГК.

Ганглиозидозы GM1 (см. раздел 2.4) и **GM2** (см. раздел 2.5) — «классические» лизосомные болезни с аутосомно-рецессивным наследованием, преимущественно ранние. Их редкие поздние фенотипы, существенно отличающиеся от ранних и между собой, давно описаны, но, как при многих нейрометаболических болезнях, менее известны и хуже выявляются клинически.

В МГНЦ в течение многих лет проводится клиническая, биохимическая и ДНК-диагностика ганглиозидозов GM1 и GM2, составивших значимую долю в структуре верифицированных случаев лизосомных болезней и НБО в целом (Захарова, 2012).

2.4. ГАНГЛИОЗИДОЗ GM1

Ганглиозидоз GM1 (Г-GM1) выделен как самостоятельная форма в 1960-х годах. Первичный биохимический дефект — дефицит β -D-галактозидазы, обусловленный мутациями гена β -галактозидазы *GLB1*.

Определение активности фермента в лейкоцитах или фибробластах остается первым и надежным методом диагностики.

Ген идентифицирован одновременно двумя японскими исследовательскими группами (Yoshida et al., 1991; Nishimoto et al., 1991). Мутации *GLB1* вызывают также мукополисахаридоз IVB (болезнь Моркио, OMIM 253010), характеризующийся костной патологией без поражения нервной системы. Суммарно при двух болезнях описано около 200 мутаций, большинство при Г-GM1 (HGMD).

По возрасту начала выделяют три типа Г-GM1: тип 1 — младенческий, начало до 6 мес (Г-GM1-1, OMIM 230500), тип 2 — ювенильный, начало в 6 мес—3 года (Г-GM1-2, OMIM 230600), и тип 3 — поздний или взрослый, возраст манифестации которого варьирует в широком диапазоне — от 3 до 40 лет (Г-GM1-3, OMIM 230650). Это деление не является абсолютным: к Г-GM1-3 относят и случаи с началом до 3 лет, но с атипично медленным и длительным течением (Guazzi et al., 1988; Yamashita et al., 1993; Roze et al., 2005; Kannebley et al., 2015). Описание Г-GM1-3 появились с середины 1970-х годов (Wenger et al., 1974, 1980; Suzuki et al., 1977, 1979; Stevenson, 1978). В мировой литературе накоплено немало наблюдений (Nardocci et al., 1993; Genty et al., 1998; Campdelacreu et al., 2002; Muthane et al., 2004; Roze et al., 2005); особенно в Японии, где почти все больные — гомозиготы по мутации p.Le15Thr (Yoshida et al., 1991; Yamashita et al., 1993; Tanaka et al., 1995; Hirayama et al., 1997). Регионом накопления Г-GM1 всех типов является Бразилия, в основном за счет южных областей (Severin et al., 1999; Baiotto et al., 2011; Sperb et al., 2013, Kannebley et al., 2015), средняя частота в стране 1:13 317 — одна из самых высоких в мире, а в южных областях выше; Г-GM1 составил 15% случаев НБО, диагностированных в специализированных региональных центрах (Severin et al., 1999). В отличие от Японии, в Бразилии с ее чрезвычайным этническим многообразием нет общего «источника» болезни. Наряду с частыми мутациями гена *GLB1* с.1622-1627insC и p.Arg59His выявлены многочисленные другие: у 65 больных — 17 разных мутаций (Sperb et al., 2013). Частота кровного родства в семьях больных несколько выше, чем в среднем по стране, но ниже, чем в семьях с Г-GM1 из других популяций. В клинической структуре бразильской группы значительную долю составляет Г-GM1-3: 26% (9 из 35 проанализированных случаев). Частично это можно объяснить худшим выявлением раннелетального Г-GM1-1, но при других болезнях с ранними летальными формами такого сдвига в сторону поздних фенотипов не было (Sperb et al., 2013).

Отдельных больных обнаруживают при селективном скрининге на наследственные болезни. Так, случай Г-GM1-3 диагностирован в числе других нейрометаболических болезней при биохимическом скрининге в бельгийском интернате для взрослых умственно отсталых больных (Van Buggenhout et al., 2001). В наши дни методом такого скрининга стали различные варианты NGS, например при использовании NGS-панели 118 генов у 13 из 139 обследованных выявлены различные редкие формы, включая случай Г-GM1-3 (Bickmann et al., 2015).

Клиническая картина Г-GM1-3, помимо возраста начала и гораздо более длительного течения (до нескольких десятилетий), отличается от ранних форм характером нарушений. На первый план выходит очаговая неврологическая симптоматика. Наиболее типичны экстрапирамидные расстройства, особенно дистония, чаще генерализованная, ДОФА-резистентная (Guazzi et al., 1988; Uyama et al., 1990; Tanaka et al., 1995; Campdelacreu et al., 2002), иногда локальная, например дистония жевательных мышц (Hirayama et al., 1997); характерны лицевые дискинезии, имеющие вид «гримасничанья», — яркий признак, помогающий в диагностике (Roze et al., 2005; Maciel et al., 2011). Нередко развивается акинетико-ригидный синдром, имитирующий ювенильный паркинсонизм (Yamashita et al., 1993), возможны умеренные миоклонии. Поражение пирамидных путей, преобладающее при ранних формах, имеет место, но обычно отходит на второй план, хотя описан фенотип, сходный с рассеянным склерозом (Genty et al., 1998). Интеллект может быть сниженным или сохранным, что не всегда зависит от давности болезни. В отличие от ранних форм, нехарактерны «вишневое пятно» на сетчатке, гепатоспленомегалия, внешние черты дисморфогенеза, грыжи, поражение клапанов сердца, но нередки низкорослость (еще одна диагностическая «подсказка») и дисплазия позвоночника, выявляемая рентгенографически. Типичный, но далеко не обязательный **МРТ-признак** — поражение скорлупы (симметричная гиперинтенсивность сигнала в режиме T2), возможна умеренная атрофия, нередко МРТ не изменена.

Остаточная активность β-галактозидазы при Г-GM1-3 в среднем немного выше, чем при ранних формах, но однозначной взаимосвязи нет: показатели при ранних и позднем типах частично перекрываются и в то же время варьируют в пределах одного типа. Считают, что фенотипические различия во многом определяются тканеспецифичностью накопления субстратов блокированной реакции: ганглиозид GM1 и его производные при ранних формах откладываются диффузно в ЦНС

и внутренних органах, а при Г-GM1-3 — преимущественно в подкорковых образованиях: хвостом ядра, скорлупе, полосатом теле. Однако причины тканеспецифичности при отсутствии четкой связи с характером мутаций, в свою очередь, неясны.

Roze и соавт. (2005) обобщили *данные о 48 больных* — членах 31 семьи из разных частей света: Японии (16 семей), Европы (7), Северной Америки (5), Индии (2), Южной Америки (1), включая собственные наблюдения 4 больных из 3 семей разной этнической принадлежности (табл. 4).

Таблица 4. Клиническая картина ганглиозидоза GM1-3 у 48 больных (Roze et al., 2005)

Признаки	Больные		
	японцы (27)	неяпонцы (21)	всего (48)
Средний возраст начала, годы	10 (1–41)	3 (1–16)	6 (1–41)
Возраст установления диагноза, годы	34 (11–54)	19 (4–45)	28 (4–54)
Нарушения ходьбы, %	96	100	98
Расстройства речи, %	96	100	98
Дисфагия, %	33	29	37
Дистония, %	85	95	90
Паркинсонизм, %	41	57	48
Пирамидные симптомы, %	66	62	65
Снижение интеллекта, %	41	81	58
Костная дисплазия, % (n)	74	80 (15)	76 (42)
Сколиоз, % (n)	65 (23)	82 (17)	72 (40)
Низкорослость, % (n)	75 (20)	56 (18)	66 (38)
Помутнение роговицы, % (n)	36 (22)	13 (15)	27 (37)
МРТ: поражение скорлупы, % (n)	80 (5)	33 (12)	47 (17)

Примечание: (n) — число случаев с указанием наличия/отсутствия признака.

В графе «возраст начала» видно, что включены единичные случаи с началом до 3 лет, но по течению относящиеся к Г-GM1-3. У 83% болезнь началась до 20 лет. Дистония с нарушениями ходьбы и речи обычно была первым симптомом и преобладала в дальнейшем; частым оказалось сочетание с акинетико-ригидным паркинсонизмом. Двигательные и речевые расстройства демонстрировали значительные

различия по тяжести и темпам прогрессирования — от инвалидизации в подростковом возрасте до нетяжелой картины с обычным образом жизни в течение многих лет и регрессом после 40 лет. Самым старшим был 68-летний больной.

Низкорослость и патология скелета оказались более частыми, чем считалось. Костные дисплазии включали уплощение и/или заострение передней части тел позвонков, уплощение головки бедра и вертлужной впадины. В связи с частотой этих важных диагностических признаков больным с ранней симптоматической дистонией рекомендуется рентгенография позвоночника и тазобедренных суставов. Однако частый сколиоз/кифосколиоз, не характерный даже для тяжелого поражения скелета при болезни Моркио, очевидно, является следствием дистонии. У части больных имелось легкое помутнение роговицы.

Средняя активность β -галактозидазы в лейкоцитах составила 5% нормы (2,0–11,3%). Патоморфологическое исследование двух умерших больных выявило накопление ганглиозида GM1, избирательный распад нейронов и глиоз полосатого тела. Эти данные согласуются с результатами МР-спектроскопии, проведенной в одном из наблюдений Roze и соавт.: накопление миоинозитола только в полосатом теле, указывающее на его избирательный глиоз. Вероятно, остаточная активность фермента способна «защитить» от глиоза мозг, кроме полосатого тела, где обмен ганглиозида GM1 интенсивнее.

Из 27 больных японцев 26 были гомозиготами по мутации p.Le52Thr, тогда как у больных других национальностей обнаруживались различные мутации, чаще в состоянии компаунд-гетерозиготности; в 3 семьях, описанных Roze и соавт., 4 из 5 найденных мутаций были новыми. По симптоматике японская и неапонская группы преимущественно совпадали, за исключением более позднего среднего возраста начала у японцев и более частого снижения интеллекта у неапонцев. В обеих группах установление диагноза было значительно отсрочено от начала болезни.

Клиническими примерами могут служить собственные наблюдения Roze и соавт.

У 24-летней француженки в 16 лет возникла дистония кисти (писчий спазм), затем прогрессирующая генерализованная дистония, орофациальная дискинезия («гримасничанье»), дизартрия, акинетико-ригидный паркинсонизм, умеренные парциальные когнитивные нарушения; отмечены также низкорослость (146 см), кифосколиоз, рентгенографические признаки дисплазии позвоночника, при МРТ — поражение скорлупы,

при МР-спектроскопии — указанные выше признаки глиоза полосатого тела. Активность β-галактозидазы 5% нормы; компаунд-гетерозиготность по мутациям p.Arg148Cys и p.Leu73Glu гена *GLB1*.

У 17-летней уроженки Гондураса с 2 лет появились неустойчивость ходьбы, неловкость движений рук, ухудшение речи. На момент обследования были выражены генерализованная дистония, хореические гиперкинезы конечностей и лица, не ходила, речь была неразборчива; рост 140 см, кифосколиоз, дисплазия позвоночника; активность β-галактозидазы 3,7% нормы, компаунд-гетерозиготность по миссенс-мутации p.Arg49His и вставке со сдвигом рамки считывания 1606-1611 ins G.

В румынской семье 19-летняя сестра и 15-летний брат были гомозиготами по мутации p.Gly438Glu. Сестра начала ходить в 2,5 года, в остальном нормально развивалась до 7–8 лет, когда появились прогрессирующие двигательные нарушения; при обследовании могла пройти без поддержки 10–20 м. Симптомы: низкий рост (140 см), генерализованная дистония, хореоатетоз конечностей с единичными миоклониями, «гримасничанье», дизартрия, дисфагия, слюнотечение, негрубое снижение интеллекта, диспластические изменения позвоночника; активность β-галактозидазы 2,7% нормы. У брата с 3 лет появились нарушения ходьбы и речи, в 13 лет картина была такой же, как у сестры, с 14 лет не ходил. МРТ без изменений, активность β-галактозидазы 8,7% нормы.

В последнем наблюдении при некоторых различиях (в частности, по остаточной активности фермента) преобладает внутрисемейное сходство, как и в большинстве других семейных случаев (Guazzi et al., 1988; Uyama et al., 1990; Kannebley et al., 2015), но возможны значительные внутрисемейные различия. Так, в японской семье у 33-летней сестры с 30 лет появились неврологические симптомы и развился паркинсонизм, а у 28-летнего брата с младенчества отмечались задержка психомоторного развития и деформация скелета, нарастала дистония и уже в детстве утратилась ходьба; у обоих была значительно снижена активность β-галактозидазы (Yamashita et al., 1993).

Четких гено-фенотипических корреляций при Г-GM1-3 не найдено, но гомозиготность по самой частой мутации c.1622-1627insG чаще ассоциировалась с когнитивными нарушениями, а гетерозиготность — с офтальмологическими симптомами.

Интересно описание 12 больных 18–37 лет — членов 10 не связанных между собой неинбредных семей из двух южных областей

Бразилии (Kannebley et al., 2015). У 4 больных был Г-GM1-2 (начало в 12–14 мес), у 8 — Г-GM1-3. Средний возраст манифестации составил 4,8 года с «разбросом» от года до 12 лет. Особенностью выборки явилось то, что неврологические симптомы были первыми лишь в шести случаях, а в шести других — поражение скелета (начальными диагнозами у этих больных были болезнь Моркио или спондилоэпифизарная дисплазия). В дальнейшем неврологические и костные симптомы сочетались. Во всех случаях страдала ходьба за счет экстрапирамидных и/или пирамидных симптомов, но паркинсонизма ни у кого не было. У 5 больных отмечены когнитивные и поведенческие расстройства, особенно выраженные у двух сибсов. У всех имелись низкорослость и признаки множественного дизостоза. Клиническая картина у 4 больных 18–32 лет с Г-GM1-2 была не тяжелее, чем при Г-GM1-3; 23-летняя больная, заболевший в первый год жизни, самостоятельно ходил. Это подтверждает отсутствие четких границ между возрастными типами, скорее представляющими собой непрерывный клинический континуум. Во всех случаях обнаружена компаунд-гетерозиготность по мутациям гена *GLB1*, самой частой из которых была р.Thr500Ala, ранее описанная в основном при болезни Моркио. В целом мутации *GLB1* при Г-GM1 и болезни Моркио не совпадают, но в этой группе частичное «перекрывание» мутационного спектра обусловило необычный фенотип Г-GM1; вероятно, мутация р.Thr500Ala связана именно с костной патологией.

Примером гено-фенотипической взаимосвязи является то, что «японская» мутация р.Ple15Thr характерна именно для Г-GM1-3, а Г-GM1-1 и Г-GM1-2 в Японии связаны с другими мутациями. Однако часто такая взаимосвязь не прослеживается, ряд мутаций описан при разных типах болезни и разным течении в пределах одного типа. То же относится к остаточной активности фермента, которая может различаться даже при идентичных генотипах.

Дифференциальный диагноз Г-GM1-3 проводят с наследственными и ненаследственными дистониями и другой экстрапирамидной патологией: гепатолентикулярной дегенерацией, НП-С, некоторыми МБ, ювенильным паркинсонизмом, ювенильной болезнью Гентингтона, ННЖМ и др.

Лечение симптоматическое, препараты L-ДОФА малоэффективны. В перспективе рассматривается терапия с использованием фармакологических шаперонов (Suzuki et al., 2014; Front et al., 2016).

2.5. ГАНГЛИОЗИДОЗ GM2

Ганглиозидоз GM2 (Г-GM2) имеет три варианта, связанных с разными генами: болезнь Тея—Сакса или вариант В, ОМІМ 272800 (ген *HEXA* α -субъединицы гексозаминадазы А); болезнь Зандхофа или вариант 0, ОМІМ 268800 (ген *HEXB* β -субъединицы гексозаминадаз А и В); вариант АВ, ОМІМ 272750 (ген *GM2A*, кодирующий белок-активатор GM2A). Болезнь Тея—Сакса — самая частая и известная из трех форм: еще в 1881 г. британский офтальмолог Тау обнаружил у больных раннего возраста характерное пятно вишневого цвета на сетчатке, в 1887 г. американский невролог Sachs описал патоморфологическую картину и отметил накопление у евреев-ашкенази (основной по численности группы евреев восточноевропейского происхождения), что в дальнейшем подтвердилось: частота в этой этнической группе 1:3000, частота гетерозиготного носительства 1:27 (Hoffmann et al., 2013).

В гене *HEXA* описано более 180 мутаций. Почти все случаи у ашкенази связаны с тремя из них, самой частой является мутация TATCins1278, но при поздних формах преобладает мутация с.805G>A (p.Gly269Ser) в состоянии компаунд-гетерозиготности с другими мутациями (чаще) или гомозиготности (Navon et al., 2004; Neudorfer et al., 2005). Мутации, типичные для ашкенази, обнаруживаются и в семьях других национальностей. Вместе с тем поздняя болезнь Тея—Сакса у ашкенази не всегда связана с мутацией p.Gly269Ser: так, в семейном случае была найдена компаунд-гетерозиготность по частой «младенческой» мутации TATCins1278 и описанной впервые p.Tyr180His (De Gasperi et al., 1996). Поскольку разнообразие мутаций наблюдается не только в нееврейских, но и в еврейских семьях, даже для этнического скрининга сейчас предлагают не ограничиваться поиском частых мутаций, а использовать методы NGS (Hoffman et al., 2013). Частота болезни Тея—Сакса повышена также в Квебеке — франкоязычной провинции Канады, до появления ДНК-диагностики предполагалась ее «завезенность» (гипотеза о «еврее — торговце мехами»), но оказалось, что она связана с другими мутациями *HEXA*, самая частая — делеция размером 7,6 т.п.н (Myerowitz et al., 1987). Накопление младенческой болезни Тея—Сакса вследствие эффекта основателя имеет место у каджунов (франкоязычная популяция в штате Луизиана, США), причем преобладает частая мутация ашкенази TATCins1278, хотя родители первого больного не были потомками французских евреев (McDowell et al., 1992). В гене *HEXB* зарегистрировано более 200 мутаций, мажорных мутаций нет, но некоторые описаны неоднократно; при

поздней форме относительно частыми являются мутации p.Arg505Gln и p.Pro417Leu (Bolhuis et al., 1993; Gomez-Lira et al., 1995; Redonnet-Vernhet et al., 1996; Hara et al., 1998; Delnooz et al., 2010; Grunseich et al., 2015). Ранняя болезнь Зандхофа имеет очаги накопления в религиозном изоляте маронитов на Кипре (Drousiotou et al., 2000) и в англоязычной канадской провинции Саскачеван (Fitterer et al., 2014).

ДНК-диагностика не вытеснила остающуюся первоочередной **биохимическую диагностику** Г-GM2 (кроме варианта АВ, не выявляемого методами энзимодиагностики). При болезни Зандхофа в лейкоцитах и фибробластах снижена активность общей гексозаминидазы, включающей фракции А и В, — особенно за счет гексозаминидазы В, при болезни Тея–Сакса — только гексозаминидазы А. Степень снижения активности фермента и фенотип взаимозависимы, при поздних формах чаще сохраняется остаточная активность 2–4%. Активность ферментов снижена у гетерозиготных носителей, до внедрения ДНК-диагностики на этом основывались индивидуальная диагностика носительства и скрининг носительства, ведущийся в ряде популяций ашкенази с 1970-х годов и ставший первым наиболее ярким примером успешного селективного скрининга. С 1990-х годов с этой целью используют ДНК-диагностику.

Фенотипически три генетических варианта не различаются, в описаниях клинической картины Г-GM2 их объединяют. Это относится и к «классической» младенческой форме, и к редким поздним болезням Тея–Сакса и Зандхофа (вариант АВ — только ранний).

В отличие от младенческого Г-GM2, **поздние формы**, имеющие другие фенотипы, гораздо меньше известны клиницистам и хуже выявляются на долабораторном этапе.

Выделяют ювенильный (подострый) и взрослый (хронический) Г-GM2.

Ювенильный Г-GM2 начинается в 2–10 лет: развиваются дистония и другие гиперкинезы, атаксия, деменция с утратой речи и навыков, позже — эпилепсия и нарушения зрения; смерть наступает на 2-м десятилетии. Ювенильная болезнь Зандхофа, подтвержденная энзимодиагностикой, диагностирована нами у 9-летней девочки из русско-латышской семьи (Руденская и др., 2006). И ювенильная, и взрослая формы относятся к поздним, но чаще поздним Г-GM2 называют именно **форму взрослых**, на которой мы остановимся.

Поздняя болезнь Тея–Сакса (LOTS: Late-Onset Tay–Sachs) многократно описана у ашкенази, случаи в семьях других национальностей редки (Navon et al., 1990; Rosebush et al., 1995; Neudorfer et al., 2005).

Поздняя болезнь Зандхофа наблюдалась в разных странах (McInnes et al., 1992; Bolhuis et al., 1993; Modigliani et al., 1994; Gomez-Lira et al., 1995; Redonnet-Vernhet et al., 1996; Schnorf et al., 1996; Hendriksz et al., 2004; Delnooz et al., 2010; Kang et al., 2013; Grunseich et al., 2015), в частности в Японии (Hara et al., 1998; Kohno et al., 2001; Yoshizawa et al., 2002; Takado et al., 2007; Yokoyama et al., 2014), но случаи с ДНК-диагностикой относительно немногочисленны.

Диапазон возраста начала поздней формы — от детского до пожилого, чаще 3—4-е десятилетия. Иногда она манифестирует на 1-м десятилетии, по возрасту начала частично перекрываясь с ювенильной, но симптоматика и последующее многолетнее течение кардинально различаются. **Типичные симптомы** — поражение мотонейронов спинного мозга (преимущественно периферических, с синдромом спинальной амиотрофии) и спиноцеребеллярная атаксия с атрофией мозжечка. Чаще оба синдрома сочетаются в разном соотношении по тяжести и с разной последовательностью появления, но могут быть изолированными на протяжении всей болезни. Поражение периферических мотонейронов, подтверждаемое ЭНМГ, проявляется проксимальной слабостью и амиотрофией конечностей (больше ног), фасцикуляциями, которые могут носить характер болезненных крампи; изменения рефлексов бывают разнонаправленными в зависимости от степени вовлечения центральных мотонейронов (Mitsumoto et al., 1985; Kohno et al., 2001; Drory et al., 2003; Takado et al., 2007; Godeiro-Junior et al., 2009; Jamrozik et al., 2013; Pierson et al., 2013; Praline et al., 2013; Yokoyama et al., 2014). Реже наблюдается преимущественное поражение центральных мотонейронов с развитием спастического пара-/тетрапареза (Godeiro-Junio et al., 2009). Признаки атаксии обычны: неустойчивость походки, нарушение координации в руках, дизартрия, нередко нистагм, расстройство глубокой чувствительности (Oonk et al., 1979; Wilner et al., 1981; Barbeau et al., 1984; Delnooz et al., 2010). При **MPT** обычно обнаруживается атрофия мозжечка разной степени, часто выраженная. Она может отсутствовать на ранних стадиях болезни, но, как правило, присоединяется со временем, причем не обязательно проявляется атаксией (Streifler et al., 1993; Takado et al., 2007; Delnooz et al., 2010).

В отдельных случаях отмечены глазодвигательные нарушения. Типичны вегетативные симптомы: расстройства тазовых функций, диарея и др. (Modigliani et al., 1994; Delnooz et al., 2010; Grunseich et al., 2015), иногда они отходят на второй план в клинической картине, но могут быть изолированным проявлением болезни. Аксональная

полинейропатия не относится к типичным симптомам, но неоднократно описана; чаще она бывает легкой или субклинической (Mitsumoto et al., 1985; McInnes et al., 1992; Shapiro et al., 2008; Delnooz et al., 2010), в некоторых случаях атипично выражена (Schnorf et al., 1996; Chow et al., 2010; Grunseich et al., 2015).

Слух и зрение не страдают, нет типичного для младенческой формы «вишневого пятна» на сетчатке; также нет костной патологии, поражения внутренних органов.

Характерны психозы, которые наблюдаются у 30–50% больных и могут быть первым проявлением болезни, имитируя тяжелую шизофрению, параноидный или маниакально-депрессивный психоз (Rosebush et al., 1995; McQueen et al., 1998; Turpin & Baumann, 1998; Rosenberg et al., 2006; Demily & Sedel, 2014). Особенностью психозов является резистентность к классическим нейролептикам и возможность ранних осложнений на их фоне, что надо учитывать в выборе лечения. Более чем у четверти больных имеются аффективные расстройства. Повышена частота суицидов (McQueen et al., 1998; Rosenberg et al., 2006). Когнитивные нарушения имеются в большинстве случаев, но чаще парциальные, негрубые, обнаруживающиеся лишь при нейропсихологическом обследовании (Zaroff et al., 2004; Frey et al., 2005; Elstein et al., 2008); тяжелая деменция редка, а у части больных когнитивные функции полностью сохранены даже при большом стаже болезни. Примером может служить известная в США 43-летняя Вера Песочинская (Pesotchinsky) из российской еврейской семьи, в детстве эмигрировавшая с родителями в США. Симптомы появились в 14 лет, диагноз установлен в 27 лет; сейчас передвигается на коляске. Женщина окончила престижный колледж, получила ученую степень, работала, создала фонд поддержки исследований и семей с поздней болезнью Тея–Сакса.

В семейных случаях поздних форм описаны как сходство (Rapin et al., 1976; Delnooz et al., 2010), в том числе по редким симптомам (Schnorf et al., 1996; Chow et al., 2001), так и внутрисемейные различия (Navon et al., 1981; Rozenberg et al., 2006; Delnooz et al., 2010). Например, у одного из больных sibсов к 20 годам была выраженная деменция, у двух других — негрубая даже после 50–60 лет (Navon et al., 1981).

Возраст начала и тяжесть болезни в целом обратно зависимы, но не в каждом случае: при относительно раннем начале возможно длительное, мягкое течение.

В группе, включавшей 21 больного 20–57 лет с поздней болезнью Тея–Сакса, возраст начала варьировал от 8 до 36 лет (в среднем 18 лет),

первыми симптомами у большинства были неустойчивость, трудность подъема по лестнице, у 5 в юношеском возрасте возникали психотические состояния. Средний срок от начала до установления диагноза составил 9 лет. МРТ, проведенная 18 больным, у всех выявила атрофию мозжечка вне зависимости от стажа болезни. У больного неашкенази — гомозиготы по мутации p.Gly269Ser начало было самым поздним, а течение особенно медленным. У сибсов неашкенази — компаунд-гетерозигот по мутациям TATC1278 и p.Trp474Cys преобладали нарушения психики (Neudorfer et al., 2005).

Приводим **наблюдение** поздней болезни Тея—Сакса (Руденская и др., 2015). Это первый верифицированный российский случай Г-GM2 у взрослых и одно из немногих наблюдений поздней болезни Тея—Сакса в нееврейской семье. Диагноз предположен заочно, по медицинским документам, направленным в консультативный отдел МГНЦ, и подтвержден в лаборатории НБО; клинические данные приведены по выпискам и дополнительным сведениям от матери.

Больная X. 27 лет происходит из этнически смешанной семьи (отец — татарин, мать — русская, уроженцы Приуралья), сестра 31 года здорова. Развивалась обычно до 13–14 лет, когда появилась слабость ног: утомляемость, трудность подъема по лестнице; постепенно присоединились легкий тремор рук, негрубая дизартрия, эпизодическая дисфагия. В 17 лет впервые проведены МРТ головного мозга, выявившая атрофические изменения мозжечка, и ЭНМГ, обнаружившая генерализованное поражение мотонейронов в сочетании с аксональной полинейропатией. Болезнь медленно прогрессировала, больная не испытывала существенных ограничений в быту, продолжала учебу. В 22 года обследована в отделении нейрогенетики НЦ неврологии, куда была направлена с подозрением на спиноцеребеллярную атаксию. В неврологическом статусе в тот период: легкий наружный офтальмопарез, легкое левостороннее сходящееся косоглазие, нистагма нет; умеренные дисфония, дизартрия, эпизодическое поперхивание твердой пищей; диффузная (больше дистальная) мышечная гипотрофия, деформация стоп по типу фридриховых, умеренное снижение силы в руках (диффузно) и проксимальных отделах ног, рефлексy с рук оживлены, в ногах арефлексия, брюшные рефлексy снижены, чувствительность не нарушена; негрубое промахивание при пальце-носовой пробе, пяточно-коленную пробу не выполняет из-за слабости, в позе Ромберга устойчива с небольшими осцилляциями туловища; походка миопатическая, не ходит на носках и пятках; высшие психические функции не нарушены. Офтальмолог: миопия. Данные ЭНМГ и МРТ головного мозга те же, что ранее. МРТ шейного и грудного отделов спинного мозга без патологии. Эхо-КГ: пролапс митрального клапана. Мышечная биопсия (в НИКИ педиатрии): изменения соответствуют диагнозу спинальной амиотрофии. Анализ ДНК (в лаборатории ДНК-диагностики МГНЦ): не найдена делеция (частая мутация) в гене *SMN*, вызывающем спинальную амиотрофию I–IV типов. Была

диагностирована спинальная амиотрофия в сочетании с гипоплазией мозжечка и соединительнотканной дисплазией. Больная наблюдалась по месту жительства, получала поддерживающее лечение. Состояние медленно ухудшается: в последнее время из-за слабости и неустойчивости не выходит без сопровождения, дома ходит без опоры; усилились дизартрия, дисфагия, трудности письма. В статусе в 27 лет отмечены наростающая слабость рук и ног, кроме прежних симптомов, — адиадохокинез, интенция при пальце-носовой пробе; МРТ не повторяли. С 25 лет инвалид II группы. Однако девушка окончила университет и аспирантуру, защитила диссертацию, работает на дому с неполной занятостью; не замужем, живет с родителями.

Сочетанное поражение периферических мотонейронов и мозжечка позволили предположить поздний Г-GM2 (с учетом этнической принадлежности — скорее болезнь Зандхофа). По нашей рекомендации были присланы образцы крови в лабораторию НБО. При энзимодиагностике обнаружены изменения, характерные для болезни Тея–Сакса: нормальный уровень общей гексозаминадазы в плазме (704,6 нм/мл в час, *N* 523,0–1865) с резким снижением процентного содержания фракции А (4,1%, *N* 30,9–72,0%); остаточная активность фермента 4% соответствует поздней форме. При поиске частых мутаций гена *HEXA* найдена типичная для поздней формы мутация с.805G>A (p.Gly269Ser) в гомозиготном состоянии, что дополнительно подтвердило диагноз; у отца выявлена мутация в гетерозиготном состоянии. Срок между первыми симптомами и диагнозом составил 13–14 лет. Семья информирована о неспецифичном характере лечения и низком генетическом риске для возможного потомства больной.

Клиническая картина у X. (включая необлигатные симптомы — субклиническую полинейропатию и легкие глазодвигательные расстройства) типична для позднего Г-GM2. С генетической точки зрения поздняя болезнь Тея–Сакса с гомозиготностью по частой у ашкенази мутации p.Gly269Ser в нееврейской, этнически смешанной семье является редкостью. Почти все описанные нееврейские семьи с этой мутацией происходили из регионов исторического расселения ашкенази в Европе (Navon et al., 1990; Neudorfer et al., 2005). У тюрков (отец X.) мутация не описана, проследить ее происхождение не представилось возможным, но, очевидно, мутация распространена шире, чем считалось.

Другие клинико-генетические описания дают представления о спектре симптомов, вариантах течения и других аспектах болезней Тея–Сакса и Зандхофа у взрослых.

Delnooz и соавт. (2010) диагностировали болезнь Зандхофа у шести больных — членов трех семей разной этнической принадлежности. У трех sibсов из инбредной марокканской семьи болезнь началась в 22–28 лет и проявлялась прогрессирующей проксимальной

слабостью, амиотрофией и крампи; атаксии и расстройств чувствительности не было; при ЭНМГ, кроме поражения мотонейронов, выявлена аксональная полинейропатия; МРТ при первом обследовании была нормальной, через 4 года отмечена легкая атрофия мозжечка. Братья 37 и 35 лет из неинбредной голландской семьи значительно различались по возрасту начала болезни (18 и 30 лет), наряду с общими симптомами (атаксия, дизартрия, крампи без других признаков поражения мотонейронов) были различия: расстройства чувствительности и тазовых функций у старшего брата, глазодвигательные нарушения и дизартрия у младшего; у обоих МРТ выявила выраженную атрофию мозжечка, ЭНМГ — преимущественно сенсорную аксональную полинейропатию. У 64-летней турчанки из инбредной семьи в 47 лет появились трудности ходьбы, расстройства чувствительности, недержание мочи, при обследовании отмечены спастико-атактическая походка, снижение болевой и вибрационной чувствительности в ногах, при МРТ — атрофия мозжечка и неспецифичные очаговые изменения белого вещества, при ЭНМГ — аксональная полинейропатия. У всех найдено значительное снижение активности общей гексозаминидазы в лейкоцитах, причем показатели у больных и обследованных родственников — гетерозиготных носителей частично перекрывались. Секвенирование 2–14 экзонов и фланкирующих интронных областей гена *HEXB* выявило у больных-голландцев гомозиготность по мутации p.Arg505Gln, у марокканцев и турчанки — гомозиготность по мутации сайта сплайсинга c.1509-26G>A, ранее описанной у японских больных с ювенильной формой. Эти наблюдения иллюстрируют оба основных фенотипа: ведущее поражение мотонейронов в марокканской семье, атаксия в двух других. При этом атрофия мозжечка имела и у больных без мозжечковых симптомов, а фасцикуляции у братьев с атаксией указывали на субклиническое поражение мотонейронов. ЭНМГ-признаки нейропатии были во всех случаях, но клинические симптомы лишь в двух.

У нескольких неродственных японцев с поздней болезнью Зандхофа преобладало поражение мотонейронов. В двух случаях с началом в 42 года и 15 лет ранее диагностировали боковой амиотрофический склероз, болезнь Зандхофа была подтверждена энзимодиагностикой (Kohno et al., 2001; Takado et al., 2007). Больной, ощущавший слабость ног после 50 лет, не ходил с 65 лет; кроме выраженной слабости и амиотрофии рук и ног, имелись легкие когнитивные нарушения; умер в 68 лет. При патоморфологическом исследовании отмечены

гибель нейронов, резко выраженная в передних рогах спинного мозга и умеренно — в других отделах нервной системы, отложение липидов; наличие липофусцина, мембранных цитоплазматических включений и накопление ганглиозида GM2 в тканях соответствовали позднему Г-GM2. Это одно из немногих патоморфологических описаний болезни (Yokoyma et al., 2014).

У кореянки 55 лет с поздней болезнью Зандхофа имело место атипичное поражение мотонейронов — брахиальная амиотрофическая диплегия (избирательное вовлечение проксимальных отделов рук) (Kang et al., 2013).

Описаны семейные случаи с необычно выраженной сенсорной нейропатией. У братьев с болезнью Зандхофа наблюдалась тяжелая болезненная дизестезия с хорошим эффектом амитриптилина и габапентина (Chow et al., 2001). У сибсов 69, 66, 65 и 59 лет из неинбредной швейцарской семьи болезнь Зандхофа началась на 3-м десятилетии. Кроме поражения мотонейрона и атаксии, имелись ранние выраженные расстройства всех видов чувствительности: болевой, температурной, вибрационной, мышечно-суставного чувства; у троих наблюдалась механоаллодиния (особый вид дизестезии: болевое ощущение при неболевом механическом раздражении), причем она была первым симптомом; болезнь Зандхофа верифицировали энзимодиагностикой (Schnorf et al., 2006).

У 46-летнего пробанда и 52-летней сестры болезнь началась в 16 и 20 лет соответственно с гипестезии кистей и стоп, гипогидроза стоп. При обследовании пробанда выявлены выраженный дистальный тетрапарез с амиотрофией, гиперрефлексия в руках и гипорефлексия в ногах, дистальная гипестезия, вегетативные расстройства; при ЭНМГ преобладала сенсорная полинейропатия. Предположили наследственную моторно-сенсорную нейропатию, ряд форм исключили анализом ДНК. После этого было проведено полноэкзомное секвенирование, обнаружившее мутации двух генов в гетерозиготном состоянии: частую мутацию p.Pro417Leu в гене *HEXB* и ранее описанную мутацию p.Arg954* в гене *SH3TC2*, вызывающем аутосомно-рецессивную моторно-сенсорную нейропатию, тип 4С; находки подтвердили секвенированием по Сэнгеру. Затем методом MLPA была найдена вторая мутация *HEXB*: крупная делеция, захватывающая экзоны 1–5. Больная сестра имела такой же генотип, у двух здоровых сестер найдена только мутация *SH3TC2*. Диагноз болезни Зандхофа был дополнительно подтвержден сниженной активностью общей гексозаминидазы. В биоптате

икроножного нерва у пробанда найдены признаки нейропатии смешанного характера и снижение иммунореактивности белка SH3TC2. Не исключено модифицирующее влияние мутации гена *SH3TC2* на фенотип поздней болезни Зандхофа (Grunseich et al., 2015). Это пример неожиданного диагноза, который трудно было предвидеть, и возможностей современных методов ДНК-анализа.

«Психиатрический» фенотип позднего ганглиозидоза GM2 (в данном случае болезни Тея–Сакса) иллюстрирует 17-летний больной, имевший картину кататонической шизофрении с резистентностью к нейролептикам и быстрым развитием злокачественного нейролептического синдрома. При отмене нейролептиков и назначении препаратов бензодиазепинового ряда кататония быстро исчезла, обнаружился неврологический синдром и когнитивный регресс, маскировавшийся состоянием психики; выявили резкий дефицит гексозаминидазы А. На фоне дальнейшего лечения бензодиазепинами уменьшились не только психические расстройства, но неожиданно и неврологические проявления (Rosebush et al., 1995).

Описано начало поздней болезни Тея–Сакса с заикания (Shapiro et al., 2009).

Болезнь Тея–Сакса у 53-летней больной из неинбредной семьи ашкенази демонстрирует многолетнее течение и менявшиеся диагностические подходы. С детства были эпизодические мышечные подергивания в ногах, затруднения при беге; после 20 лет с усилием вставала со стула, в 28 лет с трудом поднималась по лестнице, появилась миопатическая походка. Были выявлены проксимальная слабость рук и ног, поражение мотонейронов при ЭНМГ, отсутствие признаков миопатии в мышечном биоптате, нормальная МРТ мозга. Слабость нарастала, больная начала падать. В 35 лет диагностировали болезнь мотонейрона, предположительно спинальную амиотрофию III–IV типов (без анализа ДНК). После 40 лет появились тремор рук, неловкость тонких движений, нечеткость речи. В 52 года при МРТ выявлена выраженная атрофия мозжечка, при ЭНМГ — генерализованное поражение мотонейронов и аксонопатия. Диагностировали спиноцеребеллярную атаксию; ряд наследственных атаксий исключили анализом ДНК. Картина в 53 года: проксимальный миопатический синдром, атаксия в руках и ногах, атактическая походка, умеренный тремор рук, немодулированная речь (без дизартрии), сохранность интеллекта. Впервые предположенная болезнь Тея–Сакса была подтверждена биохимически и анализом ДНК: компаунд-гетерозиготность по мутациям гена *HEXA* TATCins1278 и p.Gly269Ser (Deik et al., 2014). Авторы отмечают,

что показания к диагностике болезни Тея–Сакса были уже в 35 лет и особенно — после появления атаксии.

Интересна история поздней болезни Тея–Сакса в неинбредной семье ашкенази из Бразилии. У брата 37 лет и сестер 35 и 32 лет, заболевших в 6–10 лет, имелись значительные различия. Брат не ходил с 27 лет из-за мышечной слабости, беспокоили фасцикуляции, были выражены дизартрия и тремор. У старшей сестры с менее выраженной слабостью преобладала медленно прогрессирующая атаксия, наблюдались психотические эпизоды. У младшей сестры единственным симптомом в 32 года была легкая проксимальная слабость ног. Вначале с учетом фенотипа брата диагностировали спинальную амиотрофию, затем спиноцереbellарную атаксию, позже предположили болезнь Тея–Сакса. Были выявлены снижение активности гексозаминидазы А и компаунд-гетерозиготность по частым мутациям *HEXA* p.Gly269Ser (отцовского происхождения) и TATCins1278 (материнская). Двоюродный брат со сходной болезнью и неустановленным диагнозом покончил с собой в 24 года; ретроспективно у его родителей (отец — дядя больных сибсов, мать из другой семьи ашкенази) было обнаружено гетерозиготное носительство разных мутаций *HEXA*. Как выяснилось, еще у одного члена семьи ранее при скрининге выявили носительство мутации TATCins1278, но информация не была доведена до родственников (Rosenberg et al., 2006).

Дифференциальный диагноз Г-GM2 взрослых проводят с широким кругом болезней, как видно из приведенных описаний. При картине поражения мотонейрона это атипичный боковой амиотрофический склероз, первичный боковой склероз, спинальная амиотрофия типов III–IV, бульбоспинальная амиотрофия Кеннеди и др. (подчеркнем, что МРТ головного мозга может быть полезной даже при, казалось бы, «чистой» поздней нервно-мышечной болезни). В случаях с преобладанием атаксии дифференциальная диагностика включает многочисленные атаксии. Сочетание атаксии и нейронопатии, не будучи частым, не патогномонично для позднего Г-GM2. Оно характерно для аутосомно-рецессивной понтоцереbellарной гипоплазии типов 1А и 1В (гены *VRK1* и *EXOSC3* соответственно) — редкой тяжелой болезни с врожденным или очень ранним началом. Сопутствующее поражение периферических мотонейронов описано при ряде поздних доминантных и рецессивных атаксий (Ohta et al., 2007; Bettencourt et al., 2011; Nishikawa et al., 2011; Izumi et al., 2013), поздней спорадической оливопонтocerebellарной дегенерации (Luo et al., 2008). Есть наблюдение поздней атаксии-телеангиэктазии с фенотипом дистальной

спинальной амиотрофии без атаксии (Hiel et al., 2006). Поражение спинальных или бульбоспинальных мотонейронов, атаксия и полинейропатия входят в число поздних неврологических проявлений синдрома Олгроува (синдрома «трех А») (Руденская и др., 2013). При выраженных психических расстройствах в дифференциальной диагностике с эндогенным психозом подсказку могут дать сопутствующие неврологические симптомы и когнитивные нарушения (их надо искать целенаправленно), данные МРТ, атипичные особенности самого психоза. Это относится и к другим поздним нейрометаболическим болезням с «психиатрическими» фенотипами (Turpin & Baumann, 2003; Demily & Sedel, 2014). Даже атипичные симптомы и начало после 50 лет не исключают Г-GM2. Надо учитывать родословную, согласующуюся с аутосомно-рецессивным наследованием, и этническую принадлежность больных.

Лечение остается симптоматическим. Пробная терапия 20 больных 18–56 лет миглустатом (препарат, разработанный для лечения болезни Гоше и успешно применяемый также при НП-С; см. раздел 2.3) не дала результата (Shapiro et al., 2009). Есть данные о применении антипротозойного препарата пириметамина в качестве фармакологического шаперона: отмечен эффект на биохимическом уровне (нестойкое повышение активности фермента), но клинической динамики у больных с поздним Г-GM2 не было (Clarke et al., 2011; Chiricozzi et al., 2014; Osher et al., 2015), кроме того, препарат имеет побочные эффекты. При психозе не рекомендуются «классические» нейролептики.

МГК проводится, как при других поздних аутосомно-рецессивных болезнях. В зависимости от задач в каждом конкретном случае (доклиническая диагностика у сибсов, диагностика носительства, дородовая диагностика у родителей детородного возраста) используются биохимическая и/или ДНК-диагностика. При оценке риска для потомства больных в моноэтнических семьях ашкенази следует проводить ДНК-диагностику носительства у супругов, в прочих случаях риск для потомства низкий.

2.6. ПОЗДНИЙ НЕЙРОНАЛЬНЫЙ ЦЕРОИД-ЛИПОФУСЦИНОЗ (БОЛЕЗНЬ КУФСА)

Нейрональные цероид-липофусцинозы (НЦЛ) — клинически и генетически гетерогенная группа лизосомных болезней с общей патоморфологической основой: выраженным внутриклеточным накоплением

липофусцинов в ЦНС и других тканях; определение липофусцинов в биопсийном или посмертном материале прежде было единственным методом лабораторной диагностики. Клинически НЦЛ обычно относят к миоклонус-эпилепсиям: прогрессирующая миоклонус-эпилепсия — ведущий, но не единственный симптом большинства форм.

Клиническая классификация НЦЛ основана на возрасте начала. До недавнего времени выделяли четыре формы: младенческий НЦЛ1 (болезнь Сантавуори), раннедетский НЦЛ2 (болезнь Янского—Бильшовского), ювенильный НЦЛ3 (болезнь Шпильмейера—Фогта или болезнь Баттена) и «взрослый» НЦЛ4 (болезнь Куфса). Возраст начала в значительной мере отражает генетическую неоднородность НЦЛ, однако с появлением биохимической и особенно ДНК-диагностики ряда форм оказалось, что примерно в 20% случаев клиническая и лабораторная (биохимическая и/или молекулярно-генетическая) принадлежность к той или иной форме не совпадают, а сходные фенотипы — и детские, и поздние — генетически неоднородны (Ramadan et al., 2007; Kousi et al., 2012; Mancini et al., 2015). Классификация НЦЛ усложнилась и из клинической превратилась в **клинико-молекулярно-генетическую** (Williams & Mole, 2012). В настоящее время выделяют 14 клинико-генетических форм, идентифицированы 10 генов, некоторые ответственны более чем за одну форму. Частыми являются НЦЛ2 (начало в 2–4 года) и НЦЛ3 (начало в 4–10 лет); раннемладенческая НЦЛ1 особенно распространена в Финляндии. В лаборатории НБО МГНЦ проводится ДНК-диагностика этих и ряда других ранних НЦЛ (при НЦЛ1 — также биохимическая диагностика) (Михайлова и др., 2017; Lavrov et al., 2002).

Болезнь Куфса не относится к частым, но встречается повсеместно и должна учитываться в диагностике и МГК, особенно при появившихся возможностях ДНК-верификации. Первый клинико-патоморфологический случай с началом в 26 лет и смертью в 38 лет опубликован немецким исследователем Kufs еще в 1925 г., затем последовали другие описания. **Клиническая картина** более разнообразна, чем при ранних НЦЛ. Обобщив данные литературы и собственные наблюдения, Vegsovics и соавт. (1988) выделили два клинических варианта. При более частом **типе А** преобладает миоклонус-эпилепсия, характерный, но не облигатный симптом — атаксия. При **типе В** ведущими являются различные двигательные нарушения: атаксия, экстрапирамидные симптомы, особенно лицевая дискинезия, и др.; эпилепсия возможна, но не выходит на первый план. При обоих вариантах, особенно типе В, развиваются когнитивные нарушения разной степени — до выраженной

деменции; нередко психические расстройства. Типично начало на 3–4-м десятилетиях, но диапазон шире — от конца 2-го до 7-го десятилетий. Течение и продолжительность очень широко варьируют. В целом болезнь Куфса течет «мягче» и дольше ранних форм, но описаны случаи с очень быстрым течением и летальным исходом через 1,5–2 года после начала (Martin, 1993). Патологию зрения считают нехарактерной (в отличие от ранних типов), но описан ряд случаев с АЗН и пигментной дегенерацией сетчатки (Van Diggelen et al., 2001; Ramadan et al., 2007; Smith et al., 2012). Жалобы на нарушения зрения могут опережать объективные симптомы, их надо учитывать даже при нормальной офтальмоскопической картине и проводить углубленное офтальмологическое обследование. Внутренние органы не страдают. Данные КТ/МРТ, как и при других НЦЛ, сходны, но неспецифичны: атрофия коры полушарий и мозжечка, иногда изменения белого вещества.

Роль *патоморфологической диагностики* НЦЛ, включающей электронную микроскопию, уменьшилась, но не утратилась. Это особенно относится к болезни Куфса, ДНК-диагностика которой только появляется. Проводят биопсию кожи (чаще), конъюнктивы, слизистой прямой кишки. Есть несколько патоморфологических маркеров НЦЛ (включения криволинейных очертаний, вида пальцевых отпечатков, гранулярные осмофильные включения), в разной степени типичных для отдельных форм. При поздних формах наблюдаются все варианты (Mole & Williams, 2013), однако эти изменения, в частности включения вида пальцевых отпечатков в слизистой прямой кишки, не являются ни облигатными, ни специфичными (Ferlazzo et al., 2012). При патоморфологических исследованиях, особенно у пожилых больных, надо учитывать физиологическое возрастное накопление липофусцина в тканях.

В сложной диагностике болезни Куфса наблюдаются не только «пропуски», но и гипердиагностика. Международный консорциум клиницистов и патоморфологов рассмотрел 47 случаев из разных стран с предварительным диагнозом позднего НЦЛ. При анализе в соответствии с диагностическими критериями консорциума они распределились следующим образом: 5 случаев — несомненный НЦЛ, 2 — вероятный, 9 — возможный; из остальных случаев в 10 установлены другие диагнозы, в 6 они предположены, в 15 данные для установления диагноза были недостаточны. Основной причиной ошибочного диагноза болезни Куфса была неверная трактовка патоморфологических признаков: нормальный липофусцин расценивали как патологическое накопление (Berkovic et al., 2016).

Дифференциальную диагностику болезни Куфса проводят с миокло-нус-эпилепсией Лафоры, МБ (особенно MERRF), ранними деменциями, дентаторубропаллидольюисовой дегенерацией, прионными болезнями и рядом других форм (Краснопольская, 2005; Mole & Williams, 2013).

Генетическая неоднородность болезни Куфса видна уже на генеалогическом уровне: если другие НЦЛ имеют только рецессивное наследование, то при болезни Куфса есть и доминантные формы. Молекулярно-генетические исследования выявили еще бóльшую гетерогенность (табл. 5).

Таблица 5. Клинико-генетические формы позднего нейронального цероид-липофуциноза (болезни Куфса)

Форма, ОМIM	Ген	Наследование	Клинический тип*	Число наблюдений, аллельные фенотипы
НЦЛ4А 204300	<i>CLN6</i>	АР	А В (1 семья)	8 наблюдений; основной фенотип — позднемладенческий НЦЛ6
НЦЛ11 614706	<i>GRN</i>	АР	А	1 наблюдение; основной фенотип — АД лобно-височная деменция
НЦЛ13 615362	<i>CTSF</i>	АР	В	5 наблюдений
НЦЛ12 (?) 606693	<i>ATP13A2</i>	АР	В	1 наблюдение; основной фенотип — болезнь Куфор–Ракеб
НЦЛ4В 162350	<i>DNAJC5</i>	АД	В	8 наблюдений
НЦЛ1 256730	<i>PPT1</i>	АР	В	2 наблюдения; основной фенотип — раннемладенческий
НЦЛ5 256731	<i>CLN5</i>	АР	Атаксия	1 наблюдение; основной фенотип — позднемладенческий

Примечания. АР — аутосомно-рецессивное, АД — аутосомно-доминантное.

* Клинические типы А и В частично перекрываются.

Обозначения НЦЛ1 и НЦЛ5 относятся к ранним фенотипам, поздние случаи с мутациями этих генов не имеют отдельных обозначений.

Описаны два случая рецессивной болезни Куфса с мутациями ответственного за НЦЛ1 гена *PPT1*, клинически соответствующие типу В. В голландской семье французского происхождения сестры 56 и 54 лет заболели в 31 год и 38 лет соответственно. У старшей сестры долго отмечались только нарушения поведения, с 45 лет присоединились прогрессирующие когнитивные расстройства, экстрапирамидные симптомы,

атаксия, снизилось зрение (глазное дно вначале было нормальным, затем развилась АЗН); эпилепсии не было, при ЭЭГ выявлялась непостоянная эпилептическая активность, при МРТ — генерализованная атрофия, особенно мозжечка и затылочных отделов. У младшей сестры болезнь протекала сходно, дополнительным симптомом были редкие миоклонии. В биоптате кожи сестер выявили гранулярные осмофильные включения, при биохимическом обследовании — резкую недостаточность пальмитоил-протеинтиоэстеразы: первичный биохимический дефект НЦЛ1, при поиске мутаций в гене *PPT1* — компаунд-гетерозиготность по частой мутации p.Arg151* и новой p.Gly108Pro (Van Diggelen et al., 2001). Во второй семье у 24-летней девушки в течение 1–2 лет отмечались нарастающие психические расстройства (эмоциональная лабильность, раздражительность, сужение круга интересов, изменение поведения), деменция, снижение зрения (тоже вначале без объективных изменений, затем с признаками пигментной дегенерации сетчатки); при МРТ выявлена выраженная генерализованная атрофия больших полушарий и мозжечка. В биоптатах кожи и слизистой прямой кишки найдены типичные включения, при биохимическом обследовании — недостаточность пальмитоил-протеинтиоэстеразы, при анализе ДНК — компаунд-гетерозиготность по мутациям *PPT1*: той же p.Arg151* и ранее не описанной p.Cys45Tyr (Ramadan et al., 2007).

Новых описаний болезни Куфса с мутациями гена *PPT1* не появилось, но в 2011–2015 гг. установлена роль ряда других генов: *CLN6*, *GRN*, *CTSF*, *DNAJC5*, *CLB5*; биохимическая диагностика связанных с ними форм отсутствует.

В 2011 г. доказана связь части случаев аутосомно-рецессивной болезни Куфса с **геном *CLN6***, ранее идентифицированным как ген редкого позднемладенческого НЦЛ6. В трех семьях с поздним НЦЛ было проведено полногеномное картирование с последующим секвенированием гена-кандидата, которым оказался *CLN6* (Arsov et al., 2011). Разные мутации *CLN6* обнаружены в этих трех, а затем еще в четырех семьях разного этнического происхождения со сходным фенотипом. Возраст начала варьировал от 16 лет до 51 года, клиническая картина соответствовала типу А (форма обозначена как **НЦЛ4А**): болезнь начиналась с развернутых припадков или миоклоний, в дальнейшем сочетавшихся; у всех больных были нарастающие когнитивные расстройства, у части атаксия. В группе 143 итальянских больных разного возраста с дифференцированными генетическими формами миоклонус-эпилепсии было 4 случая болезни Куфса с началом в 33 ± 19 лет: у всех имелись

морфологические признаки НЦЛ и у всех были найдены мутации *CLN6* (Franceschetti et al., 2014). Диагностическое значение имеет фотосенситивность эпилепсии.

Примером НЦЛ4А является семья афганского происхождения с несколькими родственными браками и тремя больными: 24-летним пробандом и его двоюродными сибсами, умершими в конце 3-го десятилетия. У пробанда в 15 лет появились миоклонии — спонтанные и провоцируемые, быстро ставшие выраженными и генерализованными, с вовлечением речевых и глотательных мышц. Затем присоединились генерализованные эпилептические припадки, контролировавшиеся вальпроатами. Имелись пирамидные нарушения, атаксия, деменция. Двоюродные брат и сестра со сходной картиной в последние годы жизни были обездвижены. После заключения MERRF, миоклонус-эпилепсии Лафоры и Унферрихта—Лундборга у пробанда было проведено полноэкзомное секвенирование, обнаружившее гомозиготность по мутации p.Asp256Glu в гене *CLN6* (Andrade et al., 2012)

Недавно обнаружен случай с мутацией *CLN6*, но клиническим типом В (Inazu et al., 2014). Клинико-патоморфологическое описание этой японской инбредной семьи опубликовано более 20 лет назад (Sakajiri et al., 1995). Болезнь у двух братьев и племянника началась в 35—40 лет, проявлялась тяжелой деменцией, ДОФА-резистентным паркинсонизмом, дизартрией, спастичностью и быстро прогрессировала до летального исхода в 44—49 лет; эпилепсии не было. НЦЛ диагностировали по данным биопсии и аутопсии двух больных; клинико-патоморфологической особенностью было поражение сердца. Для поиска мутаций в известных генах рецессивной болезни Куфса использовали сохраненные образцы тканей и, вопреки ожиданиям, не нашли мутаций в известных генах, связанных с фенотипом В, а в гене *CLN6* обнаружили гомозиготность по мутации p.Asn77Lys, ранее описанной при другом фенотипе. Это согласуется с данными об отсутствии генотипических корреляций при НЦЛ, вызываемом мутациями *CLN6*.

Генетический вариант рецессивной болезни Куфса *НЦЛ11*, связанный с геном програнулина *GRN* пока представлен единственной семьей (Smith et al., 2012; Canafoglia et al., 2014). В этой итальянской семье больны брат 28 лет и сестра 26 лет, дети здоровых родителей — уроженцев соседних деревень. У брата с 22 лет отмечены быстрое снижение зрения и негрубые когнитивные расстройства, с 25 лет генерализованные припадки, с 26 лет миоклонии; при обследовании выявлены атаксия, пигментная дегенерация сетчатки, избирательная атрофия мозжечка

при МРТ; в каждом биоптате найдены признаки НЦЛ. Течение болезни у сестры отличалось тем, что начавшиеся в 23 года припадки предшествовали расстройствам зрения. У обоих наблюдались длительные эпизоды палинопсии (нарушение зрительного восприятия в виде сохранения или повторного возникновения зрительного образа после его исчезновения из поля зрения: симптом поражения затылочных долей). При анализе ДНК в гене *GRN* найдена гомозиготность по делеции 4 нуклеотидов у больных и гетерозиготность у родителей. При иммуногистохимическом исследовании белок GRN у больных не обнаружен, у родителей определен в половинном от нормы количестве. Ген *GRN* известен как ответственный за одну из форм доминантной или спорадической поздней лобно-височной деменции (OMIM 607485), при этой болезни, начинающейся в среднем в 62 года, описан ряд мутаций *GRN* в гетерозиготном состоянии, в том числе та же делеция 4 нуклеотидов. В данной семье по обеим линиям есть трое больных поздней деменцией, недоступных для анализа ДНК; возраст родителей не исключает развитие у них лобно-височной деменции в будущем.

В 2013 г. идентифицирован ген *CTSF*, кодирующий катепсин F и вызывающий аутосомно-рецессивный *НЦЛ13* клинического типа В. Мутации *CTSF* найдены в двух семьях с клинико-морфологическими и генеалогическими данными, соответствующими болезни Куфса, а также в одном из 22 случаев с клиническим подозрением.

В итальянской неинбредной семье были больны 2 из 4 сестер. У младшей больной в 20 лет появился тремор, затем выраженная атаксия и дизартрия, с 28 лет — редкие тонико-клонические припадки без миоклоний; с 30 лет отмечены прогрессирующие когнитивные расстройства, при МРТ — атрофия коры и мозжечка; смерть наступила в 42 года, патоморфологическая картина соответствовала НЦЛ. У старшей сестры болезнь началась в 32 года с депрессии и когнитивных расстройств, с 41 года — редкие генерализованные припадки (без миоклоний и эпилептической активности при ЭЭГ), с 42 лет — атаксия и дизартрия, затем пирамидные и экстрапирамидные симптомы, с 51 года была лежачей, с 54 лет находилась на зондовом питании; картина МРТ была такой же, как у сестры.

В инбредной франкоканадской семье с 6 детьми была одна больная 53 лет. С 24 лет у женщины были редкие фокальные припадки, не влиявшие на работоспособность и образ жизни (вела бизнес, занималась танцами и т.п.). В 35 лет начались прогрессирующая деменция, расстройства поведения, тремор, атаксия, ригидность. С 40 лет

из-за деменции находилась в специализированном стационаре, с 47 лет не ходила. Припадки контролировались терапией, миоклоний не было, зрение не страдало, при МРТ выявлена диффузная атрофия, при биопсии мозга в 38 лет — признаки НЦЛ.

У больной 41 года из австралийской семьи английского происхождения с 35 лет появились умеренные когнитивные расстройства и легкая дизартрия, в 39 лет — генерализованный эпилептический припадок, с 40 лет легкая атаксия при ходьбе, интенционный тремор, негрубые изменения поведения.

При молекулярно-генетическом исследовании в этих трех семьях найдены 5 разных мутаций *CTSF*: в итальянской — компаунд-гетерозиготность по миссенс-мутациям p.Gly458Ala и p.Ser480Leu, в канадской — гомозиготность по миссенс-мутации p.Gln321Arg, в австралийской — компаунд-гетерозиготность по миссенс-мутации p.Tyr231Cys и однонуклеотидной делеции p.Ser319Leufs*27 (Smith et al., 2013).

В другой итальянской семье наблюдалось псевдоминантное наследование. У женщины 43 лет в 23 года начались генерализованные припадки, с 30 лет — прогрессирующий когнитивный регресс, миоклонии, лицевая дискинезия, аксиальная гипотония, тремор, пирамидные симптомы; в 40 лет передвигалась в кресле, себя не обслуживала. При МРТ выявлены грубая атрофия коры и мозжечка, поражение перивентрикулярного белого вещества, истончение мозолистого тела. Двоюродная сестра 45 лет и умершая мать имели такую же картину с началом припадков в начале 3-го—4-го десятилетий. У тетки сходные симптомы появились гораздо позже: в середине 7-го десятилетия. Предположительно были больны еще двое умерших родственников. В кожных фибробластах двух больных нашли осмофильные включения, соответствующие НЦЛ. Складывалось впечатление доминантного наследования, но происхождение семьи из популяции с высоким уровнем инбридинга (область Фонди в центральной Италии) и детальные генеалогические данные согласовывались с рецессивным наследованием, что подтвердил анализ ДНК: в гене *CTSF* у 3 больных найдена ранее не описанная мутация с.213+1G>C в гомозиготном состоянии (Di Fabio et al., 2014). Описанная выше картина МРТ была выявлена у двух больных уже в начальной стадии когнитивных расстройств. Такое сочетание должно насторожить в отношении НЦЛ13. Хотя вклад НЦЛ13 в генетическую структуру рецессивной болезни Куфса, очевидно, значительно меньше, чем НЦЛ4А, в случаях с ранней деменцией поиск мутаций *CTSF* целесообразен даже без предшествующей

биопсии (Smith et al., 2013). Ген *CTSF* кодирует катепсин F — лизосомную протеазу цистеина. У мышей его аналог вызывает НЦЛ и позднюю нейродегенерацию (Tang et al., 2006), но связи мутаций *CTSF* с какой-либо патологией человека ранее не находили. Другой ген катепсинов *CTSD*, кодирующий катепсин D, ответствен за НЦЛ10 — тяжелую врожденную форму.

Представляет интерес неоднократно описанная бельгийская семья (Carlier & Dubru, 1979; Tome et al., 1985; De Volder et al., 1990; Bras et al., 2012), болезнь в которой предварительно обозначили как **НЦЛ12**. У четырех sibсов в 7–8 лет проявлялось негрубое снижение интеллекта, в 13–16 лет начинался паркинсонизм (акинетико-ригидная ДОФА-чувствительная форма) с последующими множественными симптомами: дизартрия, спастичность, гиперкинезы, глазодвигательные нарушения, атаксия, полинейропатия, когнитивные расстройства, у старшего также эпилепсия, миоклонии, деменция. МРТ демонстрировала кортикальную и субкортикальную атрофию. При биопсии у больных и аутопсии умершей в 36 лет старшей сестры выявлена типичная картина НЦЛ. Спустя годы в семье провели экзомное секвенирование, обнаружившее гомозиготность по ранее не описанной мутации в *гене ATP13A2* (Bras et al., 2012). Ген связан с болезнью Куфор–Ракеб из группы ННЖМ (см. раздел 6), но отложений железа в мозге у этих больных не было. Связь мутаций *ATP13A2* с поздним НЦЛ показана на модели у собак (Farias et al., 2011), обсуждаются общие патогенетические звенья в формировании паркинсонизма и НЦЛ при мутациях *ATP13A2* (Yang & Xu, 2014).

Ген CLN5 вызывает НЦЛ5 — позднемладенческую форму (финский тип). Однако описан очень поздний случай с нехарактерным для НЦЛ5 преобладанием атаксии. У двух sibсов из инбредной итальянской семьи в середине 6-го десятилетия появились неустойчивость ходьбы, нечеткость речи, снижение интеллекта. За несколько лет снизилось зрение, что связывали с глаукомой. При обследовании выявлены нистагм, выраженная атаксия, дизартрия, тремор, гиперрефлексия, когнитивные нарушения; МРТ, проведенная у одного больного, выявила грубую атрофию мозжечка (особенно червя) и коры полушарий. При полноэкзомном секвенировании найдена ранее не описанная мутация p.Ser312Asn в гомозиготном состоянии (Mancini et al., 2015)

Аутосомно-доминантная болезнь Куфса встречается реже, чем рецессивная. Первое наблюдение касается американской семьи из Нью-Джерси (Voehme et al., 1971), по ее фамилии поздний доминантный

НЦЛ называют также типом Parry. На момент описания в четырех поколениях семьи было 11 больных с почти идентичной картиной: в 31 год появлялась мозжечковая атаксия, затем генерализованные припадки, миоклонии, прогрессирующая деменция; диагноз установили на основании патоморфологических данных. Последующие описания болезни в разных странах в целом соответствовали первому, расширив представления о клинической картине — возрасте начала (до конца 5-го десятилетия), последовательности появления симптомов (иногда начало с припадков), наличия экстрапирамидных расстройств (паркинсонизма и др.) — и патоморфологических признаках. В 2011 г. идентифицирован первый ген доминантной болезни Куфса (вероятно, не единственный): Noskova и соавт., используя комплекс молекулярно-генетических методов (картирование по сцеплению, полноэкзомное секвенирование с последующим секвенированием гена-кандидата), исследовали 20 случаев с подозрением на доминантную болезнь Куфса и в пяти из них, в том числе больших чешской и американской семьях, обнаружили ту или иную из двух мутаций *гена DNAJC5* — p.Leu116del и p.Leu115Arg. Вскоре последовали другие описания (Benítez et al., 2011; Velinov et al., 2012). Cadieux-Dion и соавт. (2013) уточнили эти данные (выяснив, в частности, общее происхождение некоторых считавшихся неродственными больных) и дополнили собственными наблюдениями. Используя полногеномный анализ ассоциаций и полноэкзомное секвенирование, они обследовали семью Parry, насчитывавшую уже более 20 больных в 7 поколениях, большую семью из Алабамы, описанную Burneo и соавт. (2003), и 5 больных без семейной отягощенности. В трех случаях были найдены те же мутации *DNAJC5*: p.Leu116del в обеих больших семьях и p.Leu115Arg в одном из несемейных случаев; 20 больных с мутациями заболели в возрасте 27–43 лет, 13 из них умерли в 39–58 лет. По обобщенным данным исследовательских групп, мутации *DNAJC5* найдены в 8 семьях: p.Leu116del — в 3 семьях, p.Leu115Arg — в 5 (Cadieux-Dion et al., 2013). Форму обозначили как НЦЛ4В, хотя клиническая картина в части случаев промежуточная между типами А и В. Другие фенотипы, связанные с геном *DNAJC5*, не описаны.

Идентификация новых генов и выделение новых вариантов болезни Куфса и других НЦЛ, несомненно, продолжатся. Клинико-генетическое разнообразие, «перекрывание» ряда форм, отсутствие четкой «привязки» фенотипа к определенному гену затрудняют диагностику и выбор лабораторных исследований, не все из которых доступны. С другой стороны, те же особенности облегчают построение

диагностического алгоритма: при подозрении на болезнь Куфса целесообразно проводить последовательно все возможные генетические исследования или сразу NGS.

Лечение симптоматическое. При миоклонус-эпилепсии очень важен адекватный выбор противосудорожной терапии. Используют ламотриджин, леветирацетам, топирамат и другие современные препараты (Mole & Williams, 2013). Данные о сравнительной эффективности антиконвульсантов в основном касаются частых детских форм. С ранними формами связана и разработка специфичных методов лечения: ферментозаместительной терапии (при НЦЛ1, НЦЛ2, НЦЛ10), ТГСК (при НЦЛ1 и НЦЛ2), генной терапии (НЦЛ2) (Kohan et al., 2011; Geraets et al., 2015). В практику эти методы еще не вошли, сведений об их применении при болезни Куфса нет.

МГК связано с вопросами риска для детей (чаще уже родившихся) и младших sibсов больных. При ДНК-верифицированном диагнозе у больного возможно проведение доклинической или доимплантационной ДНК-диагностики в семье.

2.7. БОЛЕЗНЬ ФАБРИ

Болезнь Фабри (синонимы: болезнь Андерсона—Фабри, диффузная ангиокератома; OMIM 301500) — прогрессирующее многосистемное заболевание, обусловленное мутациями гена α -галактозидазы *GLA* в локусе Xq22.1.

Еще в 1898 г. немецкий дерматолог Иоханнес Фабри и английский дерматолог Уильям Андерсон независимо друг от друга описали двух больных: Фабри — мальчика, Андерсон — мужчину 39 лет. Фабри продолжал изучение болезни и представил патоморфологическую картину своего пациента, умершего в 1930 г. Андерсону принадлежат термин «ангиокератома» и предположение о генерализованном поражении сосудов. «Диффузная ангиокератома» как название болезни неточно: это не облигатный и не патогномичный симптом; общепринятым стал эпоним «болезнь Фабри». Биохимическая природа установлена в конце 1960-х — начале 1970-х годов (Brady et al., 1967; Kint, 1970; Romeo & Migeon, 1970). Возможность определения активности фермента в сухом пятне крови методом тандемной масс-спектрометрии значительно расширила доступность биохимической диагностики и повысила выявление болезни.

Bernstein и соавт. (1989) первыми обнаружили мутации в гене *GLA*.

Болезнь Фабри до сих пор относят к очень редким, однако обследование групп риска и проспективное наблюдение лиц, выявленных при скрининге новорожденных, показывают, что частота значительно выше, чем считалось (Hoffmann & Mayatepek, 2009). Средний показатель **частоты** 1:55 000 новорожденных мальчиков, очевидно, существенно занижен даже для мужчин, особенно за счет легких случаев (Clarke et al., 2007), и не учитывает женщин с клиническими проявлениями. По данным массового скрининга новорожденных в Италии и на Тайване, частота составила 1:3100–4600 мальчиков (Spada et al., 2007; Hwu et al., 2009). Наряду со скринингом новорожденных в ряде стран выборочно проводят вторичный селективный скрининг в контингентах больных с характерной для болезни Фабри патологией: почечной, сердечно-сосудистой, ранней цереброваскулярной. Частота в России не установлена, по расчетам, в стране более 5000 больных (Постнов, 2014). Наличие ферментозаместительной терапии, применяемой с начала 2000-х годов, обуславливает особую важность раннего выявления. В клинической же практике диагноз часто значительно отсрочен: по данным Mehta и соавт. (2004), средний срок от начала до установления диагноза составил 13 лет у мужчин и 17 лет у женщин. Многие случаи, очевидно, остаются невыявленными. Недаром одна из публикаций называется «Болезнь Фабри: часто видим, редко узнаем» (Hoffmann & Mayatepek, 2009).

Клинические проявления гетерозиготности у женщин наблюдаются гораздо чаще и более выражены, чем при большинстве X-сцепленных рецессивных болезней, поэтому наследование болезни Фабри сейчас называют «просто» X-сцепленным, а женщин с мутациями *GLA* — не носительницами, а гетерозиготами, чтобы не затенять внимание клиницистов к ним (Wang et al., 2007; Wilcox et al., 2008; Rosenfeld, 2009; Germain et al., 2010; Politei et al., 2014; Kolodny et al., 2015).

Ген *GLA* содержит 7 экзонов, описано около 850 мутаций (HGMD), преобладают миссенс- и нонсенс-мутации, большая часть сконцентрирована в экзонах 6–7. Частых мутаций нет, многие индивидуальны, поэтому ДНК-диагностика проводится методом полного секвенирования гена. Многообразие мутаций затрудняет анализ гено-фенотипической взаимосвязи. Четких корреляций не найдено, напротив, одна и та же миссенс-мутация может вызывать и классическую, и атипичную легкую формы (Knol et al., 1999; Ashton-Proiila et al., 2000). Описано внутрисемейное разнообразие у однополых больных (Копишинская, 2002). Вместе с тем анализ с использованием трехмерных моделей показал, что мутации, затрагивающие функционально активный центр фермента, ассоциированы с тяжелой формой, а более мягкие фенотипы

наблюдаются при мутациях, удаленных от активного центра (Gargan & Garboczi, 2004; Gal, 2010). Мутации области сайтов N-гликозилирования влияют на биологическую активность фермента, приводя к ее снижению, но не полному отсутствию, что и приводит к развитию более мягких форм. Именно значительная частота таких мутаций обусловила неожиданно высокую частоту болезни Фабри, полученную при молекулярно-генетическом скрининге новорожденных (Spada et al., 2006; Hwu et al., 2009).

Дефицит α -галактозидазы А ведет к накоплению гликофинголипидов, особенно церамидтригексозида, в разных типах клеток: кардиомиоцитах, фиброцитах сердечных клапанов, эндотелии кровеносных сосудов, нейронах ганглиев, эпителии почечных канальцев, гладкомышечных клетках мускулатуры, что обуславливает множественность симптоматики: возможно поражение практически всех органов и систем.

Клиническая картина отличается выраженным многообразием. Частота симптомов различна в разном возрасте и в зависимости от пола. Типичная болезнь Фабри начинается в детстве, но полная картина формируется в течение ряда лет. Больные могут попасть в поле зрения многих специалистов, часто неврологи первыми предполагают диагноз.

Неврологические проявления часты и разнообразны. Из 1453 больных (699 мужчин и 754 женщин) из 19 стран, включенных в международное исследование, различные неврологические жалобы и симптомы имелись у 75% мужчин и 61% женщин (Mehta et al., 2009). Страдают и периферическая, и вегетативная нервная система, и ЦНС.

Особенно характерны периферические нейропатические боли — **акропарестезии**. У мужчин они появляются чаще в середине 2-го десятилетия (иногда значительно раньше), у женщин — с конца 2-го десятилетия и в целом наблюдаются более чем в 70% случаев (Hoffmann et al., 2007; Burlina et al., 2011). В группе 70 относительно молодых больных частота акропарестезий достигала 90% (Politei et al., 2014). Это хроническая жгучая или ноющая боль в кистях и стопах с пароксизмальным резким усилением — «кризами Фабри». Кризы могут провоцироваться перегреванием, лихорадкой, физической нагрузкой, психологическим стрессом, даже употреблением мяса, кофе, алкоголя, длятся от нескольких минут до нескольких дней; сильная боль иррадирует в проксимальные отделы рук и ног, иногда в живот. Периферическая нейропатия часто проявляется также снижением температурной (раньше холодовой, позже тепловой) и вибрационной чувствительности. В основе болей

и расстройств чувствительности лежит накопление сфинголипидов в миелиновых и аксональных волокнах периферических нервов, а также в нейронах спинномозговых ганглиев. С годами боли могут ослабевать в связи с гибелью нервных волокон, но иногда, напротив, усиливаются (Alessandro et al., 2011). Акропарестезии значительно снижают качество жизни. Кроме акропарестезий, возможны боли другой локализации; 15–30% больных жалуются на шейные и головные боли, в том числе мигреноподобные (Mehta et al., 2013).

Желудочно-кишечные расстройства, имеющиеся более чем у половины больных, тоже имеют нейрогенную природу. Самый частый симптом — боли в животе, они появляются в среднем в 14–15 лет, часто одновременно с акропарестезиями. Нередки неустойчивый стул (чередование запоров и поносов), метеоризм, чувство преждевременного насыщения, задержка эвакуации кишечного содержимого. Воспалительных и других органических изменений желудочно-кишечного тракта нет, причина расстройств — нейропатия кишечника с накоплением гликофинголипидов в гладкомышечных, эндотелиальных клетках и клетках нервных ганглиев.

Характерны **нарушения потоотделения**, чаще гипогидроз (более чем у половины мужчин и четверти женщин), иногда ангидроз, редко гипергидроз. Гипо-/ангидроз может осложниться непереносимостью перегревания. Причина расстройств потоотделения — нарушение симпатической иннервации кожи и дисфункция потовых желез вследствие отложений гликофинголипидов. Возможны такие признаки вегетативной дисфункции, как гиполакримия, гипосаливация, ортостатическая гипотензия.

Основное и тяжелое осложнение со стороны ЦНС — **острые НМК**: транзиторные ишемические атаки и инсульты. Около четверти больных переносят хотя бы один эпизод, средний возраст возникновения у мужчин — середина 4-го десятилетия, у женщин — середина 6-го (Buechner et al., 2008). Иногда НМК бывает первым симптомом (Sims et al., 2009). Инсульты возникают как в каротидном, так и в вертебробазилярном бассейнах, в подавляющем большинстве случаев носят ишемический характер (в основном это лакунарные инсульты), но 10–15% составляют геморрагические инсульты (Grewal et al., 1994; Feldt-Rasmussen, 2011; Kolodny et al., 2015). Цереброваскулярные нарушения традиционно считали следствием накопления гликофинголипидов в эндотелии кровеносных сосудов мозга, однако их патогенез более сложен (Rombach et al., 2010). Играют роль общие факторы риска

инсультов, а также поражение почек: почечная недостаточность — значимый дополнительный фактор риска инсультов (Mogi & Horiuchi, 2011).

Данные о частоте НМК при болезни Фабри (и, с другой стороны, о частоте болезни Фабри у больных с ранними НМК) варьируют.

В международном исследовании, включившем 1453 больных, транзиторные ишемические атаки и инсульты суммарно отмечены с практически равной частотой у мужчин и женщин (23 и 21%), но именно инсульты наблюдались чаще у мужчин (9%), чем у женщин (5%), и возникали в среднем раньше: в 39 и 50 лет соответственно (Mehta et al., 2009).

Politei и соавт. (2014) обследовали группу 70 относительно молодых больных (средний возраст 32 года): 27 мужчин (25 лет) и 43 женщины (37 лет), в том числе 6 мальчиков и 3 девочки 7–16 лет; ферментозаместительную терапию получали 96% мужчин и 49% женщин. Инсультов, транзиторных ишемических атак и симптомов поражения ЦНС ни у кого не было, однако у 26% мужчин и 30% женщин при МРТ мозга обнаружили очаговые ишемические изменения («немые инсульты»), а у 56% мужчин и 35% женщин диагностировали вертебробазилярную долихоэктазию — состояние с риском серьезных цереброваскулярных осложнений. Эти находки указывают на раннюю субклиническую патологию мозгового кровообращения у части больных.

В ряде исследований проводили скринирующую биохимическую и/или ДНК-диагностику болезни Фабри у больных с острыми цереброваскулярными состояниями. Ее частота в этом контингенте у мужчин 18–55 лет в Бельгии составила 0,4% (Brouns et al., 2010), в Португалии — 2,3% (Baptista et al., 2010), в международной выборке 5023 больных — 0,4% у мужчин и 0,8% у женщин (Rolfes et al., 2013). Скрининг на мутации *GLA* у 994 больных моложе 70 лет (средний возраст 57 лет) с лакунарными инфарктами, выявленными при МРТ, лишь у одного обнаружил мутацию p.Arg118Cys, связанную с атипичной поздней болезнью Фабри (Kilariski et al., 2015). Таким образом, хотя НМК при болезни Фабри часты, их вклад в структуру ранней цереброваскулярной патологии невелик. Однако при ишемических НМК неясной этиологии у лиц до 55 лет надо учитывать болезнь Фабри.

На фоне множественных расстройств, в первую очередь — хронического болевого синдрома, до половины больных страдают *депрессией*, которая может быть очень тяжелой, приводя к суицидальным попыткам (Cole et al., 2007; Segal et al., 2010; Sigmundsdottir et al., 2014). У ряда

давно болеющих мужчин имеются **когнитивные расстройства**, которые могут быть как следствием повторных НМК, так и прямым результатом отложения гликофинголипидов в нейронах гиппокампа и лобных долей (Segal et al., 2010; Sigmundsdottir et al., 2014).

Эпилепсия не относится к типичным признакам, но описана; ее частота у мужчин с болезнью Фабри в 6,5 раза превышает среднепопуляционную (Ginsberg, 2006).

При **МРТ** головного мозга, кроме признаков перенесенных НМК, часто выявляются неспецифичные изменения белого вещества, связанные с патологией сосудов и нарушением метаболизма глюкозы (Moore et al., 2003). В выборке Crutchfield и соавт. (1998) они найдены у 50% больных 33–47 лет, а после 55 лет та или иная степень поражения белого вещества имела у всех обследованных. По другим данным, частота этого признака меньше, но достаточно высока: 58% (Mehta et al., 2005); 31% у мужчин и 36% у женщин (Fellgiebel et al., 2005); 34% у мужчин и 27% у женщин (Ginsberg et al., 2006); 28% у мужчин и 55% у женщин (Reisin et al., 2011; в этом исследовании группа женщин была в среднем на 10 лет старше, а частота вовлечения белого вещества увеличивается с возрастом).

МР-ангиография может обнаружить расширение базилярной артерии — диагностически и прогностически важный признак (Fellgiebel et al., 2009; Kolodny et al., 2015).

К неврологическим проявлениям можно отнести один из важнейших симптомов — **нейросенсорную глухоту**, которой страдают до половины больных (мужчины в два раза чаще женщин). Возраст начала — конец 2-го десятилетия у мужчин и 4-е десятилетие у женщин. Иногда глухота возникает остро — в течение нескольких часов или дней и поначалу может быть обратимой (Hegemann et al., 2006; Ries et al., 2007). Чаще развивается медленно прогрессирующая двусторонняя глухота на весь звуковой диапазон (на высокие частоты быстрее, чем на низкие). Интересно, что более трети больных с аудиометрическими признаками тугоухости не жалуются на снижение слуха. Острая глухота имеет сосудистую природу, хроническая обусловлена накоплением гликофинголипидов в ганглиях вестибулокохлеарного нерва и сосудах улитки. Частота глухоты выше у больных с цереброваскулярными осложнениями и почечной недостаточностью. Еще один нередкий признак — шум и звон в ушах; в отличие от глухоты, эти явления чаще встречаются у женщин (почти у 2/3), чем у мужчин (у 40%). Возможны острые вестибулярные расстройства: головокружение и др.

Наиболее типичное и диагностически важное *поражение кожи* — ангиокератома: темно-красные или бурые точечные высыпания диаметром до 2 мм, единичные либо сгруппированные, покрытые утолщенным эпидермисом (рис. 14). Типичная локализация — бедра, ягодицы, нижняя и средняя часть живота, другие участки туловища, гениталии, кончики пальцев. Нередко поражены слизистые оболочки губ, конъюнктивы, желудочно-кишечного тракта. У больных до 16 лет частота ангиокератомы менее 1/3, у взрослых мужчин — более 2/3, у женщин — более 1/3. Несмотря на характерный вид, ангиокератома далеко не всегда распознается дерматологами (Orteu et al., 2007). Другие возможные кожные симптомы — телеангиэктазы, лимфедема (Amman-Vesti et al., 2003). У одного из наших больных диффузная ангиокератома была единственным симптомом в возрасте 21 года; сопутствующая низкорослость, очевидно, являлась независимой.

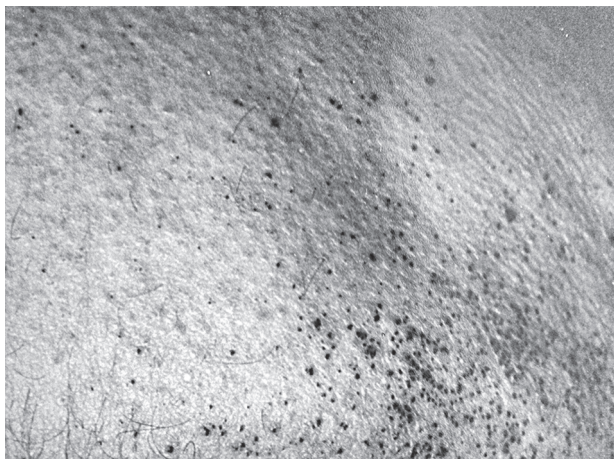


Рис. 14. Ангиокератома при болезни Фабри

Почти всегда имеется *глазная патология*. У 90% мужчин и 75–80% женщин обнаруживается помутнение роговицы (Nguyen et al., 2005; Sodi et al., 2007; Politei et al., 2014). Это особое помутнение в виде пучка листьев или цветов на конце стебля («мутовчатая роговица») типично именно для болезни Фабри. Начальные изменения роговицы можно увидеть со щелевой лампой уже в очень раннем возрасте. «Мутовчатая роговица» не снижает зрение, но является важным диагностическим признаком. Другой характерный симптом — помутнение хрусталика:

двусторонняя передняя капсулярная или подкапсулярная катаракта, а также специфичная для болезни Фабри и чаще встречающаяся у мужчин радиальная задняя субкапсулярная катаракта: «катаракта Фабри». Почти у 75% мужчин и 25% женщин можно видеть извитость сосудов сетчатки. Реже встречаются аневризма конъюнктивальных сосудов и увеит (Elstein et al., 2007).

В среднем более половины больных к середине 4-го десятилетия имеют **сердечно-сосудистые нарушения** (Linhart et al., 2007). Без лечения более чем у половины мужчин и трети женщин — а с возрастом чаще — развивается гипертрофия левого желудочка с прогрессирующими нарушениями проводимости, функции митрального и аортального клапанов (Cecchi et al., 2003; Terryn et al., 2013). Аритмия обнаруживается примерно у 20% больных — и мужчин, и женщин, патология клапанов — у 15%. По данным международного исследования, включившего 1453 больных, патология сердца имела у 60% мужчин и почти 50% женщин, в том числе гипертрофия левого желудочка — у 40 и 23% соответственно (Mehta et al., 2009). Даже в «молодой» группе с преобладанием женщин сердце было поражено у 30% (Politei et al., 2014). Иногда начальная стадия гипертрофии левого желудочка и аритмия обнаруживаются уже в детском возрасте. Патогенетической основой сердечно-сосудистых расстройств является накопление гликосфинголипидов: в кардиомиоцитах, клетках соединительной ткани, стенках мелких коронарных артерий (Elliott et al., 2006). В контингенте больных с сердечно-сосудистыми болезнями проводят вторичный скрининг на болезнь Фабри. Так, из 508 больных, страдающих кардиомиопатией с гипертрофией левого желудочка, болезнь Фабри была выявлена у 15 (3%) (Monserrat et al., 2007).

Самый ранний признак **поражения почек** — протеинурия: описано ее появление уже в 2 года (Tondel et al., 2008). К 18 годам протеинурия имеется у 10% больных мужского пола, к 35 годам — у половины, а к 45–47 годам половина нелеченых мужчин страдают тяжелой почечной недостаточностью. Мужчины, которым проводят гемодиализ или трансплантацию почек, — еще один контингент для вторичного скрининга на болезнь Фабри. Поражение почек развивается и у многих женщин, иногда оно бывает ранним: например, описана почечная недостаточность у 15-летней девочки. Даже в группе, где преобладали женщины (43 из 70), а средний возраст был всего 32 года, причем почти все мужчины и половина женщин получали ферментозаместительную терапию, частота поражения почек составила 68% (Politei et al., 2014).

Однако тяжелая почечная недостаточность у женщин развивается реже, чем у мужчин. Механизм почечной патологии — нарушение функции клубочков. При УЗИ и МРТ в почках обнаруживают кисты, причина образования которых не вполне ясна (Glass et al., 2004).

Другие возможные симптомы у мужчин и женщин — акромегалоидные черты лица (рис. 15), обструкция дыхательных путей, скелетные аномалии, остеопения, задержка полового развития, гипотиреоз (Голицев и др., 2016; Сох-Brinkman et al., 2007).

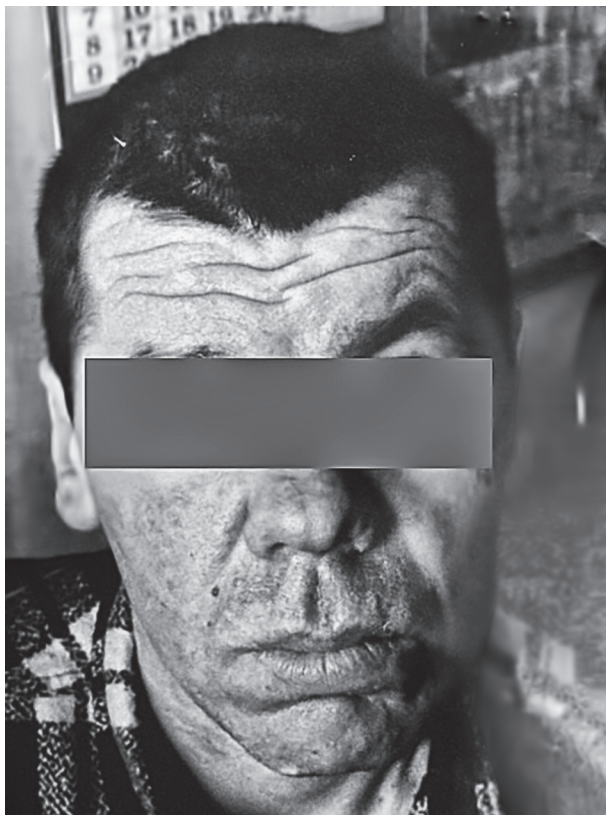


Рис. 15. Акромегалия при болезни Фабри

Многообразные симптомы комбинируются в разных сочетаниях и варьируют по тяжести. «Классическим» считают яркий «мужской» фенотип: начало в детском или юношеском возрасте с акропарестезий

или ангиокератомы; гипогидроз; характерное помутнение роговицы или хрусталика; протеинурия; в среднем возрасте — прогрессирование патологии почек до тяжелой хронической почечной недостаточности, развитие сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений, несмотря на лечение; сокращенная продолжительность жизни. Активность α -галактозидазы при таком фенотипе у мужчин обычно ниже 1%.

Наряду с типичными вариантами существуют практически моносимптомные поздние фенотипы: «сердечный», проявляющийся гипертрофией левого желудочка, митральной недостаточностью и/или кардиомиопатией, иногда с протеинурией без почечной недостаточности, и чисто «почечный». При этих формах сохраняется остаточная активность фермента: от 5 до 30% нормы. Такие случаи, особенно несемейные, имеют мало шансов быть выявленными индивидуально, но могут обнаружиться при вторичном селективном скрининге или обследовании семей.

У женщин-гетерозигот болезнь начинается в среднем позже и течет легче, чем у мужчин, но клиническая картина более разнообразна: в ряде случаев тяжесть такая же, как у мужчин с «классической» формой, а часть гетерозигот остаются почти бессимптомными и имеют обычную продолжительность жизни. Однако, как уже отмечено, женщины с мутациями *GLA* — не просто «носительницы», а важная группа больных, требующая многостороннего клинического наблюдения и лечения. Vouwman и соавт. (2012) провели письменное анкетирование 63 гетерозигот старше 12 лет из голландской ассоциации семей с болезнью Фабри и соответствующей по возрасту контрольной группы на предмет ряда жалоб — как типичных, так и неспецифичных. Многие жалобы оказались частыми и в контрольной группе, но акропарестезии, утомляемость, сердцебиение, головокружение, протеинурия во время беременности, суставные боли, снижение либидо оказались значимо более частыми у гетерозигот.

Качество жизни больных снижают многие симптомы, но продолжительность жизни определяют три фактора: почечная недостаточность; кардиомиопатия/инфаркты; инсульты. Средняя продолжительность жизни без лечения у мужчин составляла 55 лет, у женщин — 70 лет (McDermod et al., 2001). Данные регистра США, включающего 2848 больных (1422 мужчин и 1426 женщин), проанализированы на предмет продолжительности жизни и причин смерти. На момент исследования умерли 87 больных: 75 мужчин и 12 женщин. Средний возраст установления диагноза в группе умерших был больше, чем у живых: 40 лет

и 24 года у мужчин, 55 лет и 33 года у женщин. Ожидаемая продолжительность жизни больных мужчин составила 58 лет при 74 годах в мужском населении США, женщин — 75 и 80 лет соответственно. Главной причиной смерти у мужчин и женщин была сердечно-сосудистая патология. Из умерших от сердечно-сосудистых осложнений более чем у половины ранее проводился гемодиализ или трансплантация почек. Таким образом, большинство смертей связано с тяжелой сочетанной сердечной и почечной патологией, а отсроченный диагноз вносит вклад в летальность (Waldek et al., 2009). По данным международного исследования, средний возраст смерти умерших в 2001–2007 гг. составил 52 года у мужчин и 64 года у женщин, преобладающей причиной смерти была патология сердца: у 34% мужчин и 57% женщин. Основные же причины смерти их больных родственников, большинство которых умерли до 2001 г., отличались: у мужчин это была почечная недостаточность (42%), у женщин — цереброваскулярная патология (25%). Таким образом, летальность от почечной недостаточности убывает за счет лучшего лечения поражения почек, а от сердечных осложнений относительно возрастает (Mehta et al., 2009).

В клинической диагностике используется широкий спектр инструментальных методов: неврологических, кардиологических, нефрологических и др.

Диагностические гистологические и электронно-микроскопические исследования сейчас вытеснены биохимическими и молекулярно-генетическими методами.

Основной метод *лабораторной диагностики* — биохимический: определение активности α -глюкозидазы в крови. Традиционным является флуорометрический метод. Сейчас широко применяется тандемная масс-спектрометрия, позволяющая определять активность фермента в высушенных пятнах крови. Для подтверждения диагноза у мужчин биохимическая диагностика достаточна и при «классических», и при «мягких» фенотипах. Однако для диагностики гетерозиготности у женщин, как бессимптомных, так и с клиническими проявлениями, биохимические методы ненадежны: возможны ложноположительные и ложноотрицательные результаты. При обследовании женщин нужна ДНК-диагностика. Вспомогательный биохимический маркер — лизоглоботриаозилсфингозин (lysoGb3), определение его уровня в крови помогает, в частности, в оценке клинического статуса женщин-гетерозигот (Smid et al., 2015) и оценке эффекта терапии (Van Breemen et al., 2011).

В нашей лаборатории НБО в течение ряда лет проводится биохимическая и молекулярно-генетическая диагностика болезни Фабри. Обобщены наблюдения, верифицированные биохимическими методами и анализом ДНК (Голивец, 2015; Голивец и др., 2016). Выборка включила 26 неродственных семей, в которых найдены 24 различные мутации *GLA*, включая 8 ранее не описанных. Обследованы 28 больных мужчин, 19 женщин (15 оказались гетерозиготами) и проанализированы данные о 12 умерших больных. У мужчин преобладал классический фенотип со следующей частотой проявлений: сердечно-сосудистая патология — 92%, акропарестезии — 85%, ангиокератома — 80%, патология почек — 72%, глазная патология — 40%, нейросенсорная тугоухость — 32%, патология опорно-двигательного аппарата — 24%, гипо-/ангидроз — 20%, лицевой дисморфизм — 20%; у 2 больных имелась гипоандрогения; случаев инсультов и транзиторных ишемических атак не было. Клинические проявления имелись у 5 из 15 гетерозигот, в основном акропарестезия. Трое неродственных больных были выявлены при селективном скрининге, проведенном в центрах гемодиализа, кардиологических и неврологических отделениях: двое мужчин, находившихся на гемодиализе, и женщина, обследовавшаяся в неврологическом стационаре по поводу нейропатических болей. Эта больная Ж., 24 лет, имевшая также ангиокератому, стала первой выявленной в семье, после установления ее диагноза были обнаружены больные родственники-мужчины, а у сына 3 лет диагностирована доклиническая стадия болезни (родословная — рис. 16). Такие наблюдения подтверждают обоснованность вторичного селективного скрининга на болезнь Фабри.

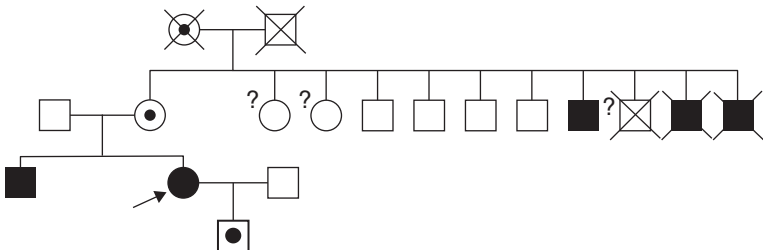


Рис. 16. Родословная семьи Ж. Диагноз: болезнь Фабри

Дифференциальный диагноз в зависимости от симптомов проводят с очень широким кругом болезней. Это касается не только многочисленных причин частой патологии (почечная недостаточность;

кардиомиопатия, аритмия, поражение клапанов сердца; желудочно-кишечные расстройства; прогрессирующая тугоухость и шум в ушах), но и относительно специфичных признаков болезни Фабри. Ангиокератома встречается при других наследственных болезнях обмена веществ (фукозидоз, сиалидоз, недостаточность N-ацетилгалактозамина), типична для отдельных генодерматозов (ангиокератома Мибелли, Фордайса). Мутовчатая роговица возможна при фукозидозе, приеме некоторых препаратов (антиаритмическое средство амиодарон). Гипо-/ангидроз наблюдается при эктодермальных дисплазиях, синдроме Горнера, приеме топирамата (противосудорожный и нейролептический препарат), отравлении ацетилхолином. При акропарестезии исключают коллагенозы, фибромиалгию, диабетическую и уремическую нейропатию, порфирию, при НМК — ранний атеросклероз, в частности связанный с наследственными нарушениями липидного обмена, некоторые МБ, гомоцистинурию, церебральную аутосомно-доминантную артериопатию с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ) и церебральную аутосомно-рецессивную артериопатию с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАРАСИЛ), в связи с поражением белого вещества мозга при МРТ — рассеянный склероз, наследственные лейкодистрофии/лейкоэнцефалопатии юношеского и взрослого возраста (Hoffmann & Mayatepek, 2009).

Основой *лечения* является ферментозаместительная терапия, появившаяся в начале 2000-х годов. За прошедшее время накоплены обширные данные о ее разностороннем действии на клиническом и лабораторном уровне. Отмечены уменьшение нейропатических и абдоминальных болей, улучшение функции периферических нервов и регионарного мозгового кровотока, нормализация потоотделения, прекращение прогрессирования кардиомиопатии, стабилизация, а при нетяжелой степени даже регресс тугоухости, уменьшение вестибулярных нарушений, рассасывание отложений глоботриаозилцерамида в почечных клубочках и клетках эндотелия капилляров кожи, улучшение клиренса креатинина и т.д., наконец, улучшение качества жизни (Фирсов, Котов, 2016; Moore et al., 2002; Lee et al., 2003; Hiz et al., 2004; Ferriozzi et al., 2005; Hoffmann et al., 2005; Schwating et al., 2006; Banikazemi et al., 2007; Lidove et al., 2007; Koskenvuo et al., 2008; Kovacevic-Precatovic et al., 2008; Waldek et al., 2008; Mehta et al., 2009; Warnack et al., 2012; Germain et al., 2015). Mehta и соавт. (2009), оценивавшие эффект 5-летнего лечения 181 больного, показали значимый и стойкий эффект

по всем учитывавшимся параметрам: ряд показателей Эхо-КГ и сердечной деятельности, клубочковая фильтрация, болевой синдром (по оценочной шкале), качество жизни (также по шкале). Germain и соавт. (2015) в течение 10 лет наблюдали 52 больных, получавших ферментозаместительную терапию. На момент ее начала средний возраст составлял 30 лет, 11 больных были старше 40 лет, 20 имели выраженное поражение почек, у 32 оно отсутствовало. За 10 лет у большинства больных (81%) не было тяжелых осложнений, к концу наблюдения 94% были живы. Несмотря на лечение, патология почек прогрессировала почти у всех больных, но у начавших лечиться раньше и имевших к началу лечения менее тяжелое поражение прогрессирование было медленным. Средняя толщина задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки (показатель степени гипертрофической кардиомиопатии) не увеличилась. Таким образом, ферментозаместительная терапия, особенно своевременно начатая, эффективна. Несмотря на большой опыт лечения, в том числе долгосрочного, некоторые вопросы остаются открытыми, в частности не установлено однозначно, предотвращает ли эта терапия поражение тех или иных органов и снижает ли летальность (Hoffmann & Mautepek, 2009).

В странах Евросоюза и в России зарегистрированы два препарата, различающиеся технологией приготовления и действием на гликозилирование: агалсидаза α и агалсидаза β . Их вводят внутривенно инфузионно один раз в две недели, агалсидазу α — в дозе 0,2 мг/кг массы в течение 40 мин, агалсидазу β — 1,0 мг/кг со скоростью 15 мг/ч. Возможны побочные эффекты, в основном аллергические реакции, особенно в первые 3 мес терапии, после их купирования лечение продолжают. Вопросы диагностики и лечения болезни Фабри отражены в российских федеральных клинических рекомендациях (2013). Лечение является пожизненным и, например, в Германии при стоимости около 250 тыс. евро в год на больного полностью покрывается медицинской страховкой (Hoffmann & Mautepek, 2009), во Франции тоже оплачивается системой здравоохранения. В Российской Федерации болезнь Фабри включена в перечень орфанных заболеваний, утвержденных Постановлением Правительства РФ от 26 апреля 2012 г. № 403 «О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента», и лечение проводится за счет средств регионального бюджета.

Разрабатывается терапия с использованием фармакологических шаперонов.

Симптоматическое лечение многообразно: при нейропатических болях — карбамазепин (Копишинская, 2002), габапентин (Ries et al., 2003); ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента в качестве кардио- и нефропротекторов, антиагреганты, антиаритмические препараты, имплантация кардиостимулятора или дефибриллятора (Соболева, 2013); гемодиализ и трансплантация почек при терминальной почечной недостаточности, лечение НМК (Голодец и др., 2016; Salviati et al., 2010; Mehta & Hughes, 2013; Kolodny et al., 2015).

При *МКК* надо учитывать отличие от большинства X-сцепленных болезней: гетерозиготы по мутациям *GLA*, помимо риска для потомства, сами имеют высокую вероятность болезни. Дородовая диагностика проводится молекулярно-генетическими методами (Desnick, 2007; Mehta & Hughes, 2013).