

## Список сокращений и условных обозначений

⌘ — лекарственное средство не зарегистрировано в РФ

♣ — торговое название лекарственного средства

ANCL — взрослая форма нейронального цероидного липофусциноза

ASA — арилсульфатаза А

AKTG — адренокортикотропный гормон

CDG — врожденные нарушения гликозилирования — синдром гликопротеинов с углеводной недостаточностью

CNCL — врожденная форма нейронального цероидного липофусциноза

DGUOK — митохондриальная дезоксигуанозинкиназа

GAA — кислая глюкозидаза

Gb3 — церамидтригексозид

HARP — гипопребеталипопротеинемия, акантоцитоз, пигментная дегенерация сетчатки и дегенерация бледного шара

HSP27 — белок теплового шока

INCL — младенческая форма нейронального цероидного липофусциноза

JNCL — юношеская форма нейронального цероидного липофусциноза

KSS — синдром Кернса–Сейера

LBSL — лейкоэнцефалопатия с преимущественным поражением ствола мозга, спинного мозга и повышенным лактатом при МР-спектроскопии

LINCL — поздняя младенческая форма нейронального цероидного липофусциноза

MELAS — митохондриальная энцефаломиопатия, лактат-ацидоз, инсультподобные состояния

MERRF — миоклонус-эпилепсия, наличие «рваных» красных волокон в мышечном биоптате

MIM — номер в каталоге наследственных заболеваний человека

NE — северная эпилепсия

PEMR — прогрессирующая эпилепсия, умственная отсталость

POLG — полимераза гамма

PPT1 — лизосомная пальмитоилпротеинтиоэстераза

PSAP — просапозин

RRF — «рванные» красные волокна

Sap B — сапозин В

T1W — T1-взвешенное изображение

T2W — T2-взвешенное изображение

A3HL — атрофия зрительных нервов Лебера

AKK — ацетил-КоА-карбоксилаза

AMN — адреномиелоневропатия

ACAT — ацил-КоА-холестерин-ацилтрансфераза

АЭТ — антиэпилептическая терапия

БДЦМ — болезни дыхательной цепи митохондрий

БКр — болезнь Краббе

БП — болезнь Помпе

БФ — болезнь Фабри

ГА I — глутаровая ацидурия I типа

ГАМК — гамма-аминомасляная кислота

ГК — гиалуроновая кислота

ГС — гепарансульфат

ГСК — гемопоэтические стволовые клетки

ДС — дерматансульфат

ЖК — жирные кислоты

ИВЛ — искусственная вентиляция легких

ИНН — изолированная надпочечниковая недостаточность

ИФБР — инфантильная форма синдрома Рефсума

КДЦМ — комплексы дыхательной цепи митохондрий

ККФ — культура кожных фибробластов

КС — кератансульфат

КТ — компьютерная томография

КЭЭГ — компьютерная электроэнцефалография

Л — лизосомы

ЛБН — лизосомные болезни накопления

ЛПНП — липопротеины низкой плотности

МКН — множественная карбоксилазная недостаточность

МЛД — метахроматическая лейкодистрофия

ММА — метилмалоновая ацидурия

МПС — мукополисахаридозы

МР-сигнал — магнитно-резонансный сигнал

МР-спектроскопия — магнитно-резонансная спектроскопия

мтДНК — митохондриальная ДНК

НАЛД — неонатальная адренолейкодистрофия

НБ — недостаточность биотинидазы

НБО — наследственные болезни обмена веществ

НБП — нарушения биогенеза пероксисом

НЦЛ — нейрональный цероидный липофусциноз

ОА — органические ацидурии/ацидемии

ОДЦЖК — очень длинноцепочечные жирные кислоты

ОЖК — митохондриальное окисление жирных кислот

ПА — пропионовая ацидурия

ПБ — пероксисомные болезни

ПК — пируваткарбоксилаза

ПКК — пропионил-КоА-карбоксилаза

ПКН — пантотенаткиназная недостаточность

ПЭ — поздние эндосомы  
РТОХД — ризомелическая точечная остеохондродисплазия  
СРЕО — прогрессирующая наружная офтальмоплегия  
СЦ — синдром Целлвегера  
ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток  
ТМС — тандемная масс-спектрометрия  
тРНК — транспортная РНК  
TRP1 — лизосомальная трипептидилпептидаза  
ФЗТ — ферментная заместительная терапия  
Х-АЛД — Х-сцепленная аденолейкодистрофия  
ХС — хондроитинсульфат  
ЦСЖ — цереброспинальная жидкость  
ЭНМГ — электронейромиография  
ЭРГ — электроретинография  
ядНК — ядерная ДНК  
β-МКК — β-метилкротонил-КоА-карбоксилаза

#### Введение

Наследственные заболевания нервной системы занимают важное место в педиатрической неврологии наряду с эпилепсией, перинатальной патологией, воспалительными и онкологическими заболеваниями. Наследственные нарушения метаболизма, или наследственные болезни обмена веществ (НБО), — один из обширных классов наследственных моногенных заболеваний человека, и на сегодняшний день к НБО относят около 1500 нозологических форм. Термин «нарушение обмена веществ» (врожденные ошибки метаболизма, англ. — inborn errors of metabolism) был предложен в начале XX в. британским врачом Арчибальдом Гародом (1857–1936), который известен благодаря разработанной им классической концепции метаболического блока как основы патогенеза наследственных нарушений обмена веществ. На сегодняшний день известно, что подавляющее большинство этих заболеваний обусловлено мутациями в генах, кодирующих ферменты, но также в этот класс включены некоторые дефекты транспортных и сигнальных белков. Согласно биохимической классификации, НБО разделены на группы в зависимости от типа поврежденного метаболического пути (аминоацидопатии, органические ацидурии, нарушения углеводного обмена и т.д.) или с учетом его локализации в пределах определенного компартмента клетки (лизосомные, пероксисомные и митохондриальные болезни).

Клинические проявления НБО разнообразны и зависят от ведущего механизма патогенеза, метаболической значимости пораженного пути и тканеспецифичности ферментного блока.

За последние десятилетия пересмотрены клинические, биохимические и молекулярно-генетические классификации НБО, открыты новые нозологические формы, разработаны подходы к их диагностике, а для некоторых заболеваний — эффективные методы терапии.

Детские неврологи и педиатры часто сталкиваются с необходимостью дифференциальной диагностики этих заболеваний, так как большинство НБО дебютируют в детском возрасте и в 50% случаев сопровождаются поражением нервной системы. Установить точный диагноз НБО при этом довольно трудно. Это связано с достаточно большим числом нозологических форм НБО, выраженным клиническим полиморфизмом, наличием атипичных форм, большим числом гено- и фенотипов а также с тем, что данные заболевания встречаются в популяции крайне редко. Кроме того, в подавляющем большинстве случаев НБО не имеют отличительных фенотипических признаков, а первые симптомы заболевания, как правило, неспецифичны: задержка физического развития, нарушения вскармливания, эпизоды сонливости и вялости.

Универсального теста, позволяющего исключить все НБО, не существует, поэтому заподозрить нарушения из этой группы заболеваний и отправить пациента на специфическое лабораторное обследование — одна из основных, хотя и непростых задач врача-клинициста. При этом ранняя диагностика заболеваний дает возможность применять эффективные методы лечения, которые бывают мало- или безуспешными на более поздних стадиях патологического процесса, и кроме того, правильный окончательный диагноз необходим для медико-генетического консультирования отягощенной семьи.

Необходимым условием для точной, быстрой диагностики НБО служит тесное сотрудничество практикующих врачей всех специальностей, развитие и поддержание качественной лабораторной службы.

С 1 января 2023 г. в России инициирован расширенный неонатальный скрининг на 36 заболеваний, многие из группы нейрометаболических болезней, имеющих кризовое течение. Скрининг позволяет выявлять болезни на доклинической стадии заболевания и своевременно назначать патогенетическое лечение.

В данном руководстве приводится описание наиболее распространенных НБО, протекающих с преимущественным поражением нервной системы у детей, — нейрометаболических заболеваний.

#### Глава 1. Органические ацидурии и аминокислотопатии

Термин «органическая ацидемия» (ОА), или «органическая ацидурия», относится к группе заболеваний, которые характеризуются повышенной экскрецией органических кислот с мочой. Большинство этих заболеваний возникает в результате нарушения определенной стадии катаболизма аминокислот. Многие из ОА — ферментопатии.

Самая распространенная группа среди этих заболеваний — нарушения катаболизма разветвленных аминокислот и лизина. Эта группа включает лейциноз (болезнь с запахом кленового сиропа мочи), изовалериановую, пропионовую, метилмалоновую ацидурию, недостаточность 3-метил-КоА-карбоксилазы, недостаточность 3-гидрокситриметил-глутарил-КоА-лиазы, недостаточность кетотиолазы и глутаровую ацидурию I типа.

Пациенты с органическими ацидуриями обычно рождаются с хорошими оценками по шкале Апгар, весо-ростовыми показателями. Заболевания могут манифестировать с первой недели до одного года жизни, гораздо реже встречаются формы с более поздним дебютом. Клинические проявления классических, ранних форм ОА характеризуются острым началом с развитием симптомов метаболической декомпенсации: нарушения вскармливания, рвота, нарушения сознания до степени угнетения и комы, эпилептических приступов, изменения мышечного тонуса.

При поздней манифестации ОА симптомы включают нарушения психоречевого развития, атаксию, различные очаговые неврологические симптомы, синдром Рейе, повторные приступы необъяснимого кетоацидоза или различные психиатрические расстройства.

Выявление у ребенка тяжелого метаболического ацидоза в первые дни жизни позволяет заподозрить заболевания из группы ОА. Некоторые заболевания из группы ОА не сопровождаются выраженными метаболическими нарушениями, а проявляются преимущественно неврологической симптоматикой (глутаровая ацидурия I типа, болезнь Канаван).

Основные подходы к лабораторной диагностике нарушений обмена аминокислот и органических кислот

Для определения органических кислот применяют разнообразные хроматографические методы: высокоэффективную жидкостную хроматографию, хромато-масс-спектрометрию, тандемную масс-спектрометрию (ТМС). Более 250

различных органических кислот и глициновых конъюгатов возможно обнаружить в образце мочи. Их концентрация зависит от диеты, приема лекарственных препаратов и некоторых других физиологических причин. Известно около 65 НБО, которые характеризуются специфичным профилем органических кислот. Относительно небольшое количество органических кислот являются высокоспецифичными, и их наличие в больших концентрациях в моче позволяет точно установить диагноз: сукцинилацетон при тирозинемии I типа, N-ацетил-аспартат при болезни Канаван, мевалоновая кислота при мевалоновой ацидурии. Однако в подавляющем большинстве случаев диагноз НБО на основании только анализа органических кислот мочи установить довольно трудно, и требуется проведение дополнительной, подтверждающей диагностики. Концентрация органических кислот при НБО характеризуется достаточно широким диапазоном — от повышения их уровня в несколько сотен раз до незначительного превышения, близкого к нормальному.

Одним из перспективных направлений в развитии программ диагностики НБО служит применение методов, позволяющих количественно определять множество метаболитов, являющихся маркерами разных групп НБО. К таким методам относится ТМС. Для трех наиболее обширных групп НБО (нарушений обмена аминокислот, органических кислот и дефектов митохондриального  $\beta$ -окисления) ТМС применяется в качестве первого этапа диагностики.

Органические кислоты, образующие ацилкарнитиновые эфиры можно количественно определять методом ТМС (табл. 1.1). Ряд показателей высокоспецифичны, но многие повышаются при нескольких наследственных нарушениях метаболизма, поэтому подтверждающая диагностика, сопоставление клинических и лабораторных данных крайне важны для точной верификации диагноза. Например, повышение концентрации пропионилкарнитина (C3) может свидетельствовать о пропионовой ацидурии, метилмалоновой ацидурии, нарушениях обмена кобаламина, недостаточности витамина B<sub>12</sub>.

**Таблица 1.1.** Нарушения обмена аминокислот, органических кислот и дефектов митохондриального  $\beta$ -окисления, выявляемые методом ТМС

Изменение концентрации метаболитов	Заболевание
<b>Аминокислоты</b>	
Аргинин ↑	Аргининемия/недостаточность аргиназы
Цитруллин ↑	Цитруллинемия I типа, аргининянтарная ацидурия
Цитруллин ↓	Недостаточность орнитинтранскарбамилазы, недостаточность карба-моилфосфатсинтазы, недостаточность N-ацетилглутаматсинтазы
Глицин ↑	Некетотическая гиперглицинемия, пропионовая ацидурия
Лейцин/изолейцин ↑ и валин ↑	Болезнь с запахом кленового сиропа мочи (лейциноз)
Метионин ↑	Гомоцистинурия
Орнитин ↑	Гиперорнитинемия-гипераммониемия-гомоцитруллинемия, складчатая атрофия сетчатки
Фенилаланин ↑	Фенилкетонурия
Тирозин ↑	Тирозинемия I типа
<b>Ацилкарнитины</b>	
C0 ↓ тотальное снижение ацилкарнитинов	Нарушение транспорта карнитина
C0 ↑ C16 ↓ C18:1 ↓ C18:2 ↓	Недостаточность карнитинпальмитоилтрансферазы I типа
C0 ↓ C16 ↑ C18:1 ↑ C18:2 ↑	Недостаточность карнитинпальмитоилтрансферазы II типа
C0 ↓ C16 ↑ C18:1 ↑ C18:2 ↑	Недостаточность карнитин/ацилкарнитинтранслоказы
C10 ↓ C10:1 ↑ C6 ↑ C8 ↑	Недостаточность среднецепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот
C10 ↑ C12 ↑ C14 ↑ C16 ↑ C18 ↑ C4 ↑ C5 ↑ C6 ↑ C8 ↑	Глутаровая ацидемия II типа
C10:2 ↑	Недостаточность 2,4-диеноил-КоА-редуктазы жирных кислот
C14 ↑ C14:1 ↑ C14:2 ↑ C16:1 ↑	Недостаточность очень длинноцепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот
C16OH ↑ C18OH ↑ C18:1OH ↑ C16:1OH ↑	Недостаточность длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот
C3 ↑	Пропионовая ацидурия, метилмалоновая ацидурия
C3 ↑ C4DC ↑	Метилмалоновая ацидурия
C3DC ↑	Малоновая ацидемия
C4 ↑	Недостаточность изобутирил-КоА-дегидрогеназы, недостаточность короткоцепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот
C5 ↑	Изовалериановая ацидурия, недостаточность 2-метилбутирил-КоА-дегидрогеназы
C5OH ↑	Недостаточность 3-метилкротонил-КоА-карбоксилазы, недостаточность биотинидазы и недостаточность синтетазы голокарбоксилаз
C5:1 ↑ C5OH ↑	Недостаточность митохондриальной ацетоацетил-КоА-тиолазы
C5DC ↑	Глутаровая ацидемия I типа
C6DC ↑ C5OH ↑	Недостаточность 3-гидрокси-3-метил-глутарил-КоА-лиазы
C6DC	Недостаточность 3-метилглутаконил-КоА-гидратазы

Глава 1. Органические ацидурии и аминоацидопатии

История массового неонатального скрининга в Российской Федерации началась в 1993 г. с обследования новорожденных на фенилкетонурию и врожденный гипотиреоз. В Российской Федерации с 2006 до 2023 г. обязательный массовый неонатальный скрининг проводился на пять наследственных заболеваний: фенилкетонурию, врожденный гипотиреоз, врожденную дисфункцию коры надпочечников, галактоземию и муковисцидоз. Это позволило достигнуть многократного снижения младенческой смертности от сольтеряющих форм врожденной гипоплазии коры надпочечников, продолжительность жизни пациентов с муковисцидозом увеличилась более чем в 2 раза, значительно выросло и качество жизни при всех заболеваниях. В 2021 г. была разработана Федеральная программа «Расширенный неонатальный скрининг», в 2022 г. опубликован приказ Минздрава России № 274н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и (или) наследственными заболеваниями». Все это послужило основанием для разработки в 2021 г. Федеральной программы «Расширенный неонатальный скрининг», определившей ключевые этапы организации скрининга на 36 заболеваний. С 1 января 2023 г. в России стартовал расширенный неонатальный скрининг на 36 заболеваний и нозологических групп вместо прежних пяти. Перечень заболеваний, на которые проводится неонатальный скрининг, приведен в табл. 1.2.

Таблица 1.2. Заболевания, включенные в программу скрининга новорожденных в Российской Федерации в 2023 г.

Название болезни	Код по МКБ-10	Код по МКБ-11	ORPHAcode	OMIM
Врожденный гипотиреоз	E03.0 E07.1 E07.8	5A00.0 5A00.0Z 5A0Y 5A0Z	90673 442	275200 610978 225250 218700 274400 607200 274900 274500
				274600 274700 103580 274300 300523
Адреногенитальный синдром	E25.0 E25.8 E25.9	5A71.01 5A71.Y 5A71.Z	90794	201910
Галактоземия	E74.2	5C51.4	79239 352 79237 79238	230400 230200 230350
Муковисцидоз	E84.0 E84.8 E84.9	CA25	586	219700
Фенилкетонурия	E70.0	5C50.00	716	261600
Дефицит синтеза биоптерина (тетрагидробиоптерина)	E70.1	5C50.0Y	13 2102 238583	261640 233910
Дефицит реактивации биоптерина (тетрагидробиоптерина)	E70.1	5C50.0Y	226 1578 238583	261630 264070
Тирозинемия I типа	E70.2	5C50.11	882	276700
Болезнь с запахом кленового сиропа мочи	E71.0	5C50.D0	268145	248600
Гомоцистинурия	E72.1	5C50.B	394 395 26 622	236200 236250 236270 250940 277400 277410 277380
Пропионовая ацидемия	E71.1	5C50.E0	35	606054
Метилмалоновая ацидемия (метилмалонил-КоА-мутаза недостаточность)	E71.1	5C50.E0	27	251000
Метилмалоновая ацидемия (недостаточность кобаламина C)	E71.1	5C50.E0	79282	277400
Метилмалоновая ацидемия (недостаточность кобаламина A)	E71.1	5C50.E0	28 79310	251100
Метилмалоновая ацидемия (недостаточность кобаламина B)	E71.1	5C50.E0	28 79311	251110
Метилмалоновая ацидемия (дефицит метилмалонил-КоА-эпимеразы)	E71.1	5C50.E0	308425	251120
Метилмалоновая ацидемия (недостаточность кобаламина D)	E71.1	5C50.E0	28 79283	277410
Изовалериановая ацидемия	E71.1	5C50.E0	33	243500
Глутаровая ацидемия I типа	E72.3	5C50.E1	25	231670
3-гидрокси-3-метилглутаровая ацидурия	E71.1	5C50.E0	20	246450
Глутаровая ацидемия II типа	E71.3	5C52.01	26791	231680
Первичная карнитиновая недостаточность	E71.3	5C52.00	158	212140
Среднецепочечная ацил-КоА-дегидрогеназная недостаточность	E71.3	5C52.01	42	201450
Длинноцепочечная 3-ОН-ацил-КоА-дегидрогеназная недостаточность	E71.3	5C52.01	5	609016
Очень длинноцепочечная ацил-КоА-дегидрогеназная недостаточность	E71.3	5C52.01	26793	201475
Недостаточность митохондриального трифункционального белка	E71.3	5C52.01	746	609015
Недостаточность карнитинпальмитоилтрансферазы I типа	E71.3	5C52.00	156	255120
Недостаточность карнитин/пальмитоилтрансферазы II типа	E71.3	5C52.00	157	600649
Недостаточность карнитин/ацилкарнитинтранслоказы	E71.3	5C52.00	159	212138
Цитруллинемия I типа	E72.2	5C50.A3	247525	215700
Аргиназная недостаточность	E72.2	5C50.A2	90	207800
Недостаточность синтетазы голокарбоксилаза	E53.8	5C50.E0	79242	253270
Бета-кетотиолазная недостаточность	E71.1	5C50.DY	134	203750
Дефицит биотинидазы	E53.8	5C50.E0	79241	253260
Спинальная мышечная атрофия	G12.0 G12.1 G12.9	8B61.0 8B61.1 8B61.2	70 83330 83418	253300 253550 253400



		8B61.3 8B61.Z	83419 83420	271150
Первичные иммунодефициты	D80-D84	4A00-4A01	101977	

## Глава 1. Органические ацидурии и аминокислотнопатии

**Примечание.** МКБ-10 — международная классификация болезней 10-го пересмотра.

МКБ-11 — международная классификация болезней 11-го пересмотра.

ORPHAcode — номенклатура редких заболеваний Orphanet.

OMIM — медицинская база данных «Менделеевское наследование у человека».

Основные принципы лечения органических ацидурий и аминокислотнопатий

Один из основных методов лечения этой группы заболеваний — диетотерапия, заключающаяся в ограничении поступления аминокислот, обмен которых нарушен.

Для этой цели назначают низкобелковую диету или полусинтетические лечебные продукты, содержащие смеси незаменимых аминокислот (кроме тех, метаболизм которых нарушен) для обеспечения возрастных потребностей ребенка в основных пищевых веществах, энергии, витаминах и минералах.

Низкобелковая диета должна обеспечивать минимально необходимое количество белка, азота и аминокислот для поддержания нормального роста и развития ребенка. Ниже представлены таблицы, в которых содержатся международные и российские рекомендации по суточным потребностям в белке и незаменимых аминокислотах (табл. 1.3–1.5). Если диета не обеспечивает достаточную калорийность, это приводит к нарушению роста и усилению катаболизма, что вызывает повышение образования токсичных метаболитов (например, аммония при нарушениях цикла мочевины). Суточная потребность в энергии восполняется путем назначения безбелковых высококалорийных продуктов, таких как фрукты, некоторые овощи, специальных низкобелковых продуктов (макаронные изделия, хлеб, каши, печенье), жировых эмульсий, мальтодекстрина. Пациенты, находящиеся на низкобелковой диете, имеют высокий риск дефицита незаменимых жирных кислот и их длинноцепочечных производных, минералов и витаминов. Витамины А, С, фолиевая кислота в достаточном количестве поступают из фруктов и овощей, но может наблюдаться недостаточность цинка, меди, кальция, витаминов группы В. Поэтому пациентам должны быть дополнительно назначены соответствующие витаминно-минеральные комплексы и препараты, содержащие незаменимые жирные кислоты.

При назначении диеты необходимо следить за уровнем аминокислот и их метаболитов в плазме крови и моче, биохимическими маркерами нутритивного статуса (общий белок, протеинограмма и др.). Требуется динамическое наблюдение за физическим развитием пациента, а также периодическая коррекция лечебного рациона.

**Таблица 1.3.** Минимальный безопасный уровень белка согласно FAO/WHO/UNU 2007 в зависимости от возраста

Возраст	г/кг в сутки
<b>Младенцы, мес</b>	
1	1,77
2	1,5
3	1,36
4	1,24
<b>Дети, годы</b>	
0,5	1,31
1	1,14
1,5	1,03
2	0,97
3	0,90
4–6	0,86–0,89
7–10	0,91–0,92
<b>Подростки, годы</b>	
11–16	0,88–0,92
<b>Взрослые, годы</b>	
Старше 16	0,84–0,87

**Таблица 1.4.** Международные рекомендации по суточной потребности в аминокислотах

Аминокислоты	0–6 мес	7–12 мес	1–3 года	4–8 лет	9–13 лет	14–18 лет
	мг/кг в сутки					
Гистидин	23	32	21	16	17–15	15–14
Изолейцин	88	43	28	22	22–21	21–19
Лейцин	156	93	63	49	49–47	47–44
Лизин	107	89	58	46	46–43	43–40
Метионин+цистин	59	43	28	22	22–21	21–19
Фенилаланин+тирозин	135	84	54	41	41–38	38–35
Треонин	73	49	32	24	24–22	22–21
Триптофан	28	13	8	6	6	6–5
Валин	87	58	37	28	28–27	27–24

## Глава 1. Органические ацидурии и аминокислотнопатии

**Таблица 1.5.** Рекомендуемая потребность в макронутриентах у пациентов с ПА<sup>5</sup>

Возраст	Натуральный белок <sup>1</sup> , г/кг в сутки	Общий белок <sup>2, 3</sup> , г/кг в сутки	Энергия <sup>4</sup> , ккал/кг в сутки
0–6 мес	0,91–1,52	1,52–1,82	М: 72–109 Ж: 72–108
7–12 мес	0,72–1,2	1,2–1,44	М: 65–97 Ж: 64–96
1–3 г	0,63–1,05	1,05–1,26	М: 66–99 Ж: 66–99
4–8 лет	0,57–0,95	0,95–1,14	М: 59–88 Ж: 56–84
9–13 лет	0,57–0,95	0,95–1,14	М: 43–65 Ж: 39–58

14–18 лет	0,51–0,85	0,85–1,02	М: 36–53 Ж: 30–45
19–70 лет	0,48–0,8	0,8–0,96	80–100% от DRI (диетический референс)
Беременность > 18–50 лет	0,66–1,1	1,1–1,32	I триместр так же, как до беременности II триместр — +340 ккал/сут III триместр — +452 ккал/сут
Лактация	0,78–1,3	1,3–1,56	Вариабельные значения

**Примечание.** <sup>1</sup> Рекомендуемое количество натурального белка составляет 60–100% RDA (рекомендуемая дневная норма потребления) и AI (адекватная норма потребления).

<sup>2</sup> Потребность в белке рассчитывается индивидуально для каждого пациента в зависимости от толерантности к белку, антропометрических показателей и результатов лабораторных исследований.

<sup>3</sup> Если переносимость натурального белка менее 100% AI/RDA, рекомендовано добавить СПЛП на основе аминокислот без метионина, треонина, валина, изолейцина, чтобы обеспечить минимум 100–120% AI/RDA.

<sup>4</sup> Рекомендуемая энергетическая ценность рациона составляет 80–120% DRI EER (расчетная потребность в энергии), рассчитывается на должествующий вес.

<sup>5</sup> Jurecki E., Ueda K., Frazier D. et al. Nutrition management guideline for propionic acidemia: An evidence- and consensus-based approach // Mol. Genet. Metab. 2019. Vol. 126(4). P. 341–354. doi:10.1016/j.ymgme.2019.02.007.

При некоторых заболеваниях из этой группы во время интеркуррентных инфекций в сочетании с нарушениями вскармливания (рвота, отказ от еды) может развиваться метаболическая декомпенсация.

Для предотвращения этих состояний необходимо снизить продукцию потенциально токсических метаболитов, которые образуются при катаболизме белка, и предупреждать развитие гипогликемических состояний.

При первых симптомах инфекционного заболевания показано выпаивание ребенка растворами глюкозы. Следует дополнительно назначать жировые эмульсии и солевые растворы. Показано кормление ребенка каждые 2 ч, при необходимости устанавливают назогастральный зонд.

При трудностях перорального кормления необходима срочная госпитализация пациента и проведение инфузионной терапии. Для пациентов, находящихся на низкобелковой диете, полная отмена белка возможна не более чем на 2–3 дня. Возобновление поступления белка проводят постепенно.

При метилмалоновой, пропионовой и изовалериановой ацидуриях возможно развитие гипераммониемии (уровень аммония в плазме выше 150 ммоль/л в неонатальном периоде и выше 100 ммоль/л у детей и взрослых), для купирования которой назначается терапия бензоатом или фенилбутиратом натрия. Бензоат натрия связывается с глициновыми рецепторами, образуя нетоксичный гиппурат, фенилбутират натрия с глутаминовыми рецепторами — фенилацетатглутамин, что позволяет утилизировать аммоний через экскрецию с мочой. Существует риск истощения коэнзима А в митохондриях вследствие накопления метилмалоновой или пропионовой кислот. При хронических гипераммониемиях назначается бензоат и фенилбутират натрия в дозе 10 г/м<sup>2</sup> в день под контролем уровня аминокислот, электролитов, аммония. Но стандартизированной практики нет в этом направлении в результате редкости патологии.

Карглумовая кислота (стабильный синтетический аналог N-ацетилглутамата, кофактор первого фермента в цикле синтеза мочевины) рекомендуется для лечения гипераммониемии неустановленной этиологии, сопровождающейся клиническими проявлениями, а также включена в европейское руководство 2014 г. по лечению пропионовой и метилмалоновой ацидурий. Выявлено достоверное снижение уровня аммония в плазме крови при длительном лечении карглумовой кислотой по сравнению с периодом до ее назначения. Эпизоды гипераммониемии, требующие госпитализации, уменьшились при назначении карглумовой кислоты. Кроме того, эпизоды гипераммониемии также успешно поддавались лечению. Начальные уровни аммония, требующие назначения карглумовой кислоты, являлись 142 ± 46,495 мкмоль/л. Средняя доза карглумовой кислоты составляла 85 мг/кг в сутки (диапазон 12,5–250 мг/кг в сутки). Явных побочных эффектов не наблюдалось, но требуются дальнейшие систематические исследования. Доза препарата назначается индивидуально в зависимости от уровня аммония и длительности периода его повышения, а также во время криза. Карглумовую кислоту можно считать эффективным и безопасным средством лечения хронической гипераммониемии у пациентов с пропионовой и метилмалоновой ацидуриями.

Глава 1. Органические ацидурии и аминокислотопатии

При стойкой гипераммониемии возможно назначение как бензоата натрия в монотерапии, так и в комбинации с фенилбутиратом натрия и карглумовой кислотой.

Родители должны быть осведомлены о клиническом течении заболевания и его осложнениях. Они должны быть четко информированы о тактике терапии во время развивающегося криза.

Глава 1. Органические ацидурии и аминокислотопатии

Глутаровая ацидурия I типа

MIM #231670. Синонимы: недостаточность глутарил-КоА-дегидрогеназы, глутаровая ацидемия I типа.

Глутаровая ацидурия I типа (ГА I) — аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями в гене, кодирующем фермент глутарил-КоА-дегидрогеназу. Дефицит данного фермента приводит к накоплению в биологических жидкостях и тканях глутаровой и 3-ОН-глутаровой (3-гидроксиглутаровой) кислот, оказывающих нейротоксическое действие преимущественно на подкорковые структуры головного мозга.

**История вопроса**

ГА I впервые была описана S.I. Goodman и др. в 1975 г.

**Эпидемиология**

ГА I относится к числу редких наследственных болезней обмена веществ. Частота заболевания в странах Западной Европы составляет в среднем 1:50 000 живых новорожденных. Высокая частота встречаемости ГА I отмечена среди общин амишей в Америке, Канаде и Пенсильвании — 1:300. К настоящему времени в литературе имеются описания более 400 случаев этого заболевания.

**Классификация**

По клиническому течению ГА I подразделяют на два основных подтипа: с острым, или «энцефалитоподобным», и подострым, доброкачественным типами течения.

**Этиология**

Аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями гена глутарил-КоА-дегидрогеназы (GCDH), ген картирован на хромосоме 19p13.2. К настоящему времени в гене GCDH описано более 150 различных мутаций, одной из самых распространенных является с.1204C>T (p.Arg402Trp), встречающаяся с частотой 12–40% в странах Западной Европы. Некоторые мутации характерны для определенных этнических групп и изолятов: с.743C>T (p.Pro248Leu) в Турции, с.1093G>A (p.Glu365Lys) в Ирландии, с.1262C>T (p. Ala421Val) в общинах амишей, с.1244-2A>C (IVS 10-2A>C) — частая мутация в Японии и на Тайване.

## Патогенез

Фермент GCDH участвует в метаболизме аминокислот лизина, гидролизина, триптофана. GCDH локализована в матриксе митохондрий и представляет собой гомотетрамер. GCDH катализирует две последовательные реакции превращения глутарил-KoA в кротонил-KoA (реакции дегидрогенирования и декарбоксилирования). В результате блокирования данной ферментной реакции происходит накопление глutarовой и 3-ОН-глutarовой кислот в биологических жидкостях и тканях.

Механизмы патогенеза ГА I не до конца изучены. Преимущественное поражение стриарной системы связывают с избирательной токсичностью глutarовой кислоты и/или ее производных. Также глutarовая кислота и ее метаболиты ингибируют декарбоксилазу глутаминовой кислоты (фермент, участвующий в метаболизме ГАМК), что вызывает снижение концентрации этого тормозного нейромедиатора. У больных ГА I выявлено значительное снижение декарбоксилазной активности в лобных отделах коры головного мозга, хвостатых ядрах и скорлупе и снижение концентрации ГАМК в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). Однако данные биохимические нарушения могут быть вторичными и возникать вследствие повреждений ГАМК-ергических нейронов мозга.

Механизмы патогенеза острых «энцефалитоподобных» кризов до конца не выяснены. Считают, что глutarовая и 3-ОН-глutarовая кислоты, имеющие структурное сходство с глутаматом, взаимодействуют с N-метиласпаратными рецепторами, для которых глутамат является естественным активатором, что вызывает чрезмерное накопление ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в постсинаптических нейронах и приводит к гибели клеток. Другим возможным нейротоксическим фактором считают накопление промежуточного метаболита обмена триптофана и лизина — квинолиновой кислоты. В настоящее время до конца не распознана причина лобно-височной атрофии и/или гипоплазии и субдуральных кровоизлияний при ГА I. Считается, что во время эмбриогенеза 3-ОН-глutarовая кислота может нарушать формирование стенок сосудов, в первую очередь сосудов головного мозга, приводя к повышению их проницаемости и возникновению кровоизлияний.

## Клиническая картина

ГА I обычно дебютирует в раннем детском возрасте — от 3 до 36 мес, с пиком манифестации от 6 до 18 мес. По клиническому течению ГА I подразделяют на два основных подтипа: с острым/«энцефалитоподобным» и подострым/доброкачественным типами течения.

### Острый, или «энцефалитоподобный», вариант

В 75% случаев наблюдается «энцефалитоподобный» вариант заболевания. У 75–80% больных макроцефалия может быть первым симптомом болезни, которая отмечается с рождения или развивается в первые месяцы жизни. Нередко провоцирующими факторами манифестации заболевания являются черепно-мозговая травма, хирургические вмешательства, инфекции или вакцинация. В большинстве случаев заболевание начинается остро, спустя 24–72 ч от воздействия провоцирующего фактора. При развитии «энцефалитоподобного» криза практически у всех больных внезапно появляются лихорадка, частые срыгивания, неукротимая рвота, кишечные расстройства, эпилептические приступы, выраженная диффузная мышечная гипотония, реже — мышечная ригидность. Часто происходит угнетение сознания до сопора и комы в результате развивающегося отека и набухания мозга, нередко приводящего к летальному исходу. Последствием перенесенных «энцефалитоподобных» кризов является развитие двустороннего повреждения полосатых тел, скорлупы, хвостатых ядер и бледных шаров. В результате возникших повреждений в мозге спустя несколько дней или недель появляются различные типы гиперкинезов (орофациальные, хореоформные, хорео-

атетоидные, баллистические) и развивается диффузная, или односторонняя, мышечная дистония, которая часто сочетается со спастичностью. Иногда это приводит к ошибочным диагнозам: острого респираторного заболевания с нейротоксикозом, острой нейроинфекции, черепно-мозговой травмы, постаноксической энцефалопатии. Как правило, заболевание носит волнообразный характер: после перенесенных «энцефалитоподобных» кризов происходит медленное, но не полное восстановление неврологических нарушений. В последующем у пациентов с грубым дистоническим синдромом часто развиваются вторичные осложнения, такие как гипотрофия, хронический аспирационный синдром, подвывихи суставов и выраженный болевой синдром.

## Глава 1. Органические ацидурии и аминокислотопатии

### Подострый/доброкачественный вариант

В 25% случаев заболевание имеет подострое, доброкачественное течение. На первом году у детей наблюдается задержка психомоторного развития, а в дальнейшем происходит постепенная утрата ранее приобретенных навыков, присоединяются различные виды гиперкинезов. Дистонические гиперкинезы приводят к нарушению ходьбы, письма и речевых функций. Многие больные длительное время наблюдаются у неврологов со спастико-гиперкинетической формой детского церебрального паралича. Другими частыми симптомами являются профузное потоотделение, эпизоды немотивированной лихорадки, эпилептические приступы. Среди офтальмологических нарушений нередко обнаруживают кровоизлияния в сетчатку, катаракту, офтальмопарез, косоглазие и пигментную дегенерацию сетчатки. У некоторых пациентов наблюдается атаксия, очень редко встречаются миоклонии и тремор. У большинства пациентов интеллект не страдает или наблюдаются легкие когнитивные нарушения. У нелеченных больных смертельный исход наступает в течение первого десятилетия жизни на фоне тяжелого метаболического криза или в результате развития Рейе-подобного синдрома.

У ряда больных ГА I (10–30%) на первом году жизни возникают субдуральные кровоизлияния, как правило, после перенесенной легкой черепно-мозговой травмы, что в некоторых случаях приводит к установлению неправильного диагноза — синдрома «тряски младенца».

## Диагностика

Наиболее частыми нейрорадиологическими признаками при ГА I являются:

лобно-теменная гипоплазия/атрофия;

вентрикуломегалия;

субдуральные гематомы;

задержка миелинизации/демиелинизация и некроз базальных ганглиев.

У пациентов эти изменения могут встречаться как изолированно, так и в любом сочетании. Согласно опубликованным данным, наиболее характерной нейрорадиологической особенностью ГА I является симметричное расширение силвиевых щелей с формированием «эффекта надкушенного яблока» или «крыльев летучей мыши», которое встречается у 95% больных. До настоящего времени нет единого мнения о генезе выявляемых изменений лобно-височной и заднебазальной областей головного мозга.

У большинства пациентов субдуральные гигромы/гематомы часто располагаются билатерально, реже имеют одностороннюю локализацию. Некоторые авторы описывают образование битемпоральных арахноидальных или субэпендимарных кист, редко встречается их односторонняя локализация. Изменения белого вещества головного мозга описаны у многих больных ГА I и часто сочетаются с некрозом базальных ганглиев. Поражение белого вещества, как правило, симметричное, преимущественно в перивентрикулярных зонах, в области передних и задних рогов боковых желудочков и в области семиовального центра, в некоторых случаях обнаруживают демиелинизацию

субкортикальных U-волокон. Не совсем понятно, представляют ли данные области очаги демиелинизации или гипомиелинизации. У некоторых больных описано поражение мозолистого тела. Также имеется описание расширения и наличия гиперинтенсивного сигнала в T2WI-изображении в области перекреста зрительных нервов. Характерные нейрорадиологические изменения при ГА I приведены на рис. 1.1.

Основные методы подтверждающей диагностики ГА I — биохимические. В биологических жидкостях (моча и кровь) определяют концентрацию органических кислот и/или ацилкарнитинов (глутарилкарнитина). При данном заболевании повышаются концентрации глутаровой, 3-ОН-глутаровой кислот и глутарилкарнитина (C5DC) в десятки раз по сравнению с нормой. У некоторых пациентов ГА I концентрация глутаровой кислоты в моче и крови может быть в пределах нормы, в таких случаях диагностически значимым маркером служит повышение концентрации 3-ОН-глутаровой кислоты, что позволяет установить диагноз ГА I.

ДНК-диагностика и/или определение активности глутарил-КоА-дегидрогеназы (в лейкоцитах и фибробластах кожи) необходимы как для верификации диагноза, так и для последующей пренатальной диагностики.

В последние годы в связи с широким внедрением тандемной масс-спектрометрии (ТМС) во многих странах проведены пилотные исследования по неонатальному скринингу на ГА I, в Российской Федерации заболевание включено в неонатальный скрининг с 2023 г.

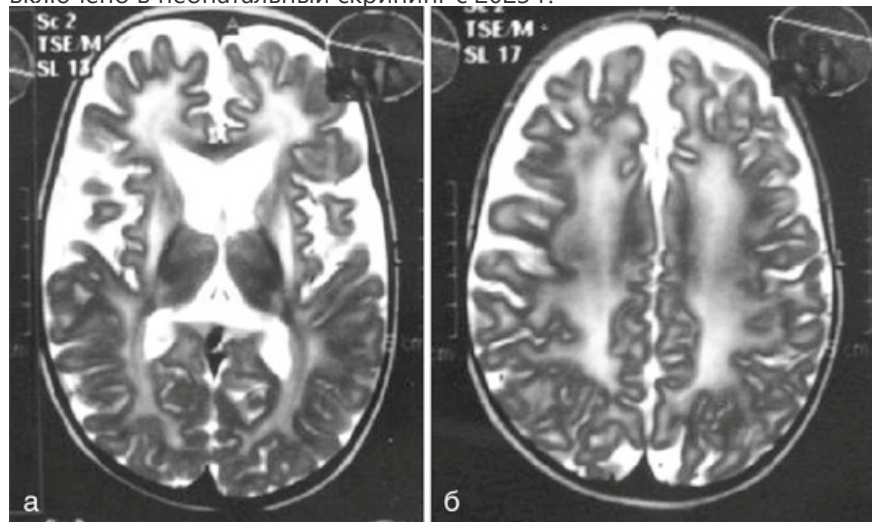


Рис. 1.1. МРТ головного мозга пациента с глутаровой ацидурией I типа: а — симметричное расширение Sylvian-овых щелей с формированием «эффекта надкушенного яблока» или «крыльев летучей мыши»; б — кортикальная атрофия головного мозга, демиелинизация перивентрикулярных областей

Методом ТМС определяют концентрации глутарилкарнитина в пятнах высушенной крови. Повышение уровня этого метаболита при ГА I происходит до появления клинических признаков заболевания. Многие исследователи считают, что включение ГА I в программы массового скрининга оправдано, так как раннее начало лечения позволяет значительно улучшить качество жизни больных.

#### Лечение

В зависимости от клинической ситуации за рубежом разработаны соответствующие стандартные протоколы лечения, позволяющие улучшить качество жизни пациента и прогноз заболевания. Всем больным показана патогенетическая терапия, которая направлена на коррекцию метаболического дисбаланса и включает специальную диету, назначение левокарнитина (Элькар<sup>®</sup>) и рибофлавина. Для лечения «энцефалитоподобных» кризов разработаны международные стандарты, предусматривающие определенную тактику интенсивной терапии. Также проводится симптоматическая терапия лекарственными препаратами, направленными на коррекцию неврологических нарушений.

#### Глава 1. Органические ацидурии и аминокислотопатии

##### Диетическое питание

Основными нейротоксическими метаболитами при ГА I являются глутаровая и 3-ОН-глутаровая кислоты, которые главным образом образуются из аминокислот, поступающих с пищей: лизина, гидроксилизина и триптофана. С целью снижения образования токсических метаболитов при ГА I разработано два варианта лечебного питания в зависимости от тяжести течения заболевания и риска развития «энцефалитоподобного» криза: диета с низким содержанием лизина и использованием специализированного продукта и диета с низким содержанием общего белка.

Первый вариант диеты более предпочтителен, при нем обязательно назначается специализированный продукт без лизина и триптофана (Глутаридон XLIS, «SHS International LTD», компания «Нутриция»), Нутриген 14/20/40/70 -trp, -lys (производитель ЗАО «Инфаприм», Россия). Продукт содержит сбалансированную смесь заменимых и незаменимых аминокислот (за исключением лизина и триптофана), углеводы и минералы.

Строгая диета при ГА I должна соблюдаться как минимум до 5–6 лет. Если после 6-летнего возраста у пациентов не возникают «энцефалитоподобные» кризы, возможно применение низкобелковой диеты без специализированного продукта питания, однако в этом случае необходим контроль за нутритивным статусом ребенка, чтобы вовремя предотвратить развитие белково-энергетической недостаточности и дефицитных состояний.

##### Метаболическая терапия

##### Левокарнитин (Карнитен<sup>®</sup>, Элькар<sup>®</sup>)

У большинства нелеченных пациентов с ГА I концентрация общего и свободного карнитина в плазме и сыворотке крови достаточно низкая. Левокарнитин связывает глутаровую кислоту и обеспечивает ее выведение из организма в виде глутарилкарнитина. Всем больным ГА I показана пожизненная терапия препаратами левокарнитина под контролем уровня свободного карнитина в плазме крови методом ТМС. Начальная доза 100 мг/кг в сутки, которая может быть снижена до 50 мг/кг в сутки у детей старше 6 лет. Также снижение дозы необходимо при появлении побочных эффектов, таких как диарея и «рыбный запах» от мочи и тела, что связано с повышенной выработкой триметиламин-N-оксида, атерогенного метаболита карнитина, образующегося в результате кишечного микробиотического метаболизма.

##### Рибофлавин

Крайне редко встречается рибофлавин-чувствительная форма ГА I. У пациентов с данной формой заболевания при назначении рибофлавина в дозе 100–200 мг/сут отмечается улучшение состояния в виде уменьшения степени выраженности неврологических нарушений. При улучшении клинического и метаболического статусов у больного

ребенка при назначении рибофлавина необходимо продолжить его применение, при отсутствии таковых препарат должен быть отменен. Ни в одном из новейших исследований не было подтверждено, что рибофлавин действительно оказывает положительное влияние на течение заболевания. Вероятным объяснением этого является то, что рибофлавин может простимулировать дефектный фермент соответствующим образом только в очень редких случаях. В настоящее время отсутствует методика тестирования чувствительности к рибофлаvinу или ее прогнозирования на основании молекулярно-генетических исследований.

Суммарные рекомендации терапии ГА I (диетотерапия и основная метаболическая коррекция) представлены в табл. 1.6.

Таблица 1.6. Диетотерапия и основная метаболическая терапия при глутаровой ацидурии I типа (Hoffmann G.F., Kolker S., 2006)

	0–6 мес	7–12 мес	1–3 года	4–6 лет	Старше 6 лет
<b>Диетотерапия</b>					
Лизин мг/кг в сутки	100	90	80–60	60–50	Избегать
Триптофан мг/кг в сутки	20	17	17–13	13	чрезмерного поступления белка
<b>Диетотерапия</b>					
Белок пищевой	1,4–1,3	1,5–1,3	1,4–1,3	1,3–1,1	Употреблять продукты с низким содержанием лизина
Белок (смесь АА) г/кг в сутки	1,3–0,8	1,0–0,8	0,8	0,8	
Белок (общий) г/кг в сутки	2,7–2,1	2,5–2,1	2,2–2,1	2,1–1,9	
Энергетическая ценность ккал/кг в сутки	115–82	95–80	95–82	90–78	
<b>Основная метаболическая терапия</b>					
Левонарнитин мг/кг в сутки	100	100	100	100–50	30–50

Глава 1. Органические ацидурии и аминокислотопатии

Основные принципы интенсивной инфузионной терапии во время развившегося «энцефалитоподобного» криза «Энцефалитоподобные» кризы обычно развиваются в раннем возрасте, преимущественно до 6 лет. Плановая патогенетическая терапия значительно снижает риск их возникновения, однако не предотвращает от их развития. Основные принципы лечения во время «энцефалитоподобных» состояний приведены ниже.

Восстановление катаболического статуса путем назначения высокоэнергетических инфузий.

Ограничение образования органических кислот путем снижения поступления диетарного белка. По возможности назначают безлизиновые смеси аминокислот.

Усиление детоксикационных механизмов организма и предотвращение вторичного истощения собственного пула карнитина путем дополнительного введения левокарнитина.

Восстановление кислотно-основного равновесия организма.

Фармакотерапия экстрапиримидных нарушений при глутаровой ацидурии I типа

Препаратами первой очереди для коррекции мышечной дистонии являются баклофен и диазепам, направленные на коррекцию генерализованных и фокальных дистоний. Данные препараты могут применяться как в монотерапии, так и в комбинации.

Препаратом второй очереди при выраженном дистоническом синдроме считается тригексифенидил, который назначают детям в возрасте старше 5 лет. Применение антихолинергических препаратов следует ограничивать в связи с риском появления или усугубления когнитивных и психических нарушений.

Альтернативный метод лечения фокальных дистоний и спастичности — ботулотоксин А, однако при его длительном применении возможно формирование тяжелой аутоиммунной реакции.

При ГА I не рекомендуется назначать препараты солей вальпроевой кислоты и вигабатрин. Вальпроаты выводятся из организма в виде вальпроилкарнитина, что истощает резерв свободного карнитина. В основе стереотаксической хирургии лежит разрушение подкорковых ядер, которые участвуют в формировании патологических функциональных систем при ГА I. Наиболее часто прибегают к разрушению отделов внутреннего сегмента бледного шара (паллидуму). К настоящему времени данный метод лечения был применен трем пациентам с ГА I. У двух больных положительного эффекта после проведенного лечения получено не было, у одного результатом операции стало незначительное уменьшение выраженности дискинезий.

Терапия эпилептических приступов при глутаровой ацидурии I типа

Часто эпилептические приступы возникают во время «энцефалитоподобных» кризов и не продолжают в дальнейшем. При развитии эпилепсии у больных ГА I назначают антиэпилептические препараты согласно стандартному международному протоколу по лечению эпилепсии. Препаратами выбора для лечения эпилептических приступов являются фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин, топирамат и ламотриджин.

Терапия субдуральных гиром и арахноидальных кист

Остается дискуссионным вопрос о целесообразности проведения вентрикулоперитонеального шунтирования и эвакуации субдуральных скоплений в мозге при прогрессирующей макроцефалии. Нейрохирургические методы, такие как фенестрация, марсупиализация, вентрикуло- или цистоперитонеальное шунтирование, были проведены некоторым пациентам с ГА I. Выявлено, что у большинства пациентов после проведенных оперативных вмешательств не возникало существенных неврологических улучшений.

Профилактика

Основными и серьезными осложнениями ГА I являются повторные «энцефалитоподобные» кризы с развитием грубых неврологических нарушений, субдуральных гиром и гипотрофии. С целью профилактики возможных осложнений необходимо активное динамическое наблюдение за больными с ГА I, включающее комплекс диагностических, профилактических и лечебно-оздоровительных мероприятий.

Прогноз

Прогноз заболевания зависит от сроков установления диагноза и начала патогенетической терапии.

Глава 1. Органические ацидурии и аминокислотопатии

Метилмалоновая ацидурия

MIM #251000.

**Метилмалоновая ацидурия (ММА)** — наследственное, генетически гетерогенное заболевание, связанное с нарушением обмена метилмалоновой кислоты или кобаламина (витамина B<sub>12</sub>).

История вопроса

Заболевание впервые описано в 1967 г. V. Oberholzer и др. Были изучены два ребенка из неродственных семей. У детей с раннего возраста наблюдались метаболический ацидоз, задержка психомоторного развития и мышечная гипотония. При анализе органических кислот мочи было выявлено значительное повышение уровня метилмалоновой кислоты.

Эпидемиология

Частота ранней, тяжелой формы составляет примерно 1:50 000 живых новорожденных. Около  $\frac{2}{3}$  всех пациентов имеют дефект метилмалонил-КоА-мутазы,  $\frac{1}{3}$  — варианты, связанные с нарушением обмена кобаламина.

### Классификация

ММА подразделяют на несколько генетических вариантов: в зависимости от остаточной активности фермента метилмалонил-КоА-мутаза выделяют группы  $\text{mut}^0$  и  $\text{mut}^-$ , а также формы, связанные с нарушением метаболизма кобаламина А, В, С, Н, D (CblA/B/C/H/D/F), которые отличаются клиническими проявлениями и степенью ответа на проводимую терапию. Варианты CblC/D/F характеризуются комбинированной метилмалоновой ацидурией и гомоцистинурией и относятся к нарушениям синтеза аденозилкобаламина и метилкобаламина.

### Этиология

Генетически гетерогенное, аутосомно-рецессивное заболевание, чаще всего обусловленное мутациями гена метилмалонил-КоА-мутаза, который картирован на 6p12–p21.2. Мутации других генов, участвующих в метаболизме кобаламина, встречаются намного реже: ген MMAA картирован на 4q31.1–q31.2, ген MMAВ — 12q24, MMACHC — 1p34.1, C2ORF25 — 2q23.2, LMBRD1 — 6q13.

### Патогенез

Недостаточность апофермента нарушает превращение метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА, что приводит к накоплению метилмалонил-КоА и повышению концентрации метилмалоновой кислоты в плазме и моче. Вследствие вторичного ингибирования фермента пируваткарбоксилазы также происходит накопление пропионовой кислоты и ее метаболитов, таких как пропионилкарнитин, 3-гидроксипропионовой и метиллимонной кислот. Основной причиной гипогликемии служит нарушение глюконеогенеза вследствие недостаточности продукта блокированной реакции, сукцинил-КоА, который участвует в цикле трикарбоновых кислот, превращаясь в пируват.

Гипераммониемия является следствием угнетения функционирования цикла мочевины тиоэфирами ацил-КоА и органическими кислотами.

### Клиническая картина

#### Младенческая В<sub>12</sub>-нечувствительная форма (классическая форма ММА)

Наиболее частая форма изолированной формы ММА. В 80% случаев первые клинические симптомы возникают обычно в первые дни жизни с развития клинической картины острой метаболической декомпенсации, которые сопровождаются рвотой, дегидратацией, нарушениями дыхания, угнетением сознания до сопора и комы.

При лабораторных исследованиях выявляют метаболический ацидоз (pH <7,35), кетоз, кетонурию, гипераммониемию, гиперглицинемию и гипогликемию. Также могут наблюдаться тромбоцитопения и нейтропения, свидетельствующие о неонатальном сепсисе. Течение заболевания может быть молниеносным, что приводит к летальному исходу, несмотря на проводимую терапию.

#### В<sub>12</sub>-чувствительная форма ММА

Данная форма, являющаяся промежуточной по тяжести, манифестирует в первые месяцы или годы жизни. У пациентов наблюдаются проблемы со вскармливанием (отказ от еды, срыгивания, рвоты, нарушения прибавки в весе), мышечная гипотония и задержка психомоторного развития. У некоторых выявляют симптомы, свидетельствующие о непереносимости продуктов с высоким содержанием белка. У таких пациентов после приема белковых продуктов возникают рвоты, нарушение сознания. Если диагноз не устанавливается вовремя, это может привести к тяжелым метаболическим нарушениям и летальному исходу. Довольно редко эта форма ММА может дебютировать в юношеском возрасте. Внезапно на фоне полного здоровья у больных возникают эпилептические приступы, рвота, угнетение сознания. Кома часто ассоциируется с дыхательными нарушениями. Заболевание может протекать волнообразно — эпизоды ухудшения состояния сменяются острыми метаболическими расстройствами. Следует отметить, что даже при тяжелом течении заболевания большинство пациентов имеют сохранный интеллект. Практически у всех пациентов наблюдается тубулоинтерстициальный нефрит, у некоторых развивается хроническая почечная недостаточность, требующая проведение гемодиализа. Почечно-тубулярный ацидоз может быть проявлением ММА с поздней манифестацией болезни. У ряда пациентов возникают инсульты и инфаркты в области подкорковых ганглиев, что приводит к двигательным и экстрапирамидным нарушениям. Довольно частое осложнение ММА — острый или хронический панкреатит. У части пациентов наблюдают поражение кожи по типу эпидермолиза или акродерматита с поражением кишечника.

### Диагностика

При МРТ/КТ головного мозга выявляют кортикальную атрофию, задержку миелинизации, в ряде случаев наблюдается повышение интенсивности сигнала в области базальных ганглиев с преимущественной локализацией в области бледных шаров.

Анализ органических кислот методом хромато-масс-спектрометрии позволяет выявить повышенную экскрецию с мочой пропионилкарнитина, метилмалоновой, пропионовой, 3-гидроксипропионовой, метиллимонной кислот. При проведении ТМС обнаруживают повышение концентрации метилмалонил- (C4) и пропионил- (C3) карнитинов.

### Лабораторный мониторинг

#### Глава 1. Органические ацидурии и аминокислотопатии

В настоящее время для анализа метаболической компенсации проводится комплексная оценка, включающая анализ клинической картины, лабораторных данных (определение КЩС, уровня метилмалоновой кислоты в моче, концентрации пропионилкарнитина и аминокислот в крови).

### Лечение

В остром периоде необходимо проводить коррекцию метаболического ацидоза и нормализовать работу жизненно важных функций. После стабилизации состояния крайне важна диетотерапия: низкобелковая (0,5–1,0 г белка на кг в сутки), высококалорийная с ограничением изолейцина, валина, метионина, треонина (см. табл. 1.6). На сегодняшний день разработаны специальные формулы с ограничением аминокислот: XMTVI Аналог (SHS International Ltd.; компания «Нутриция»); XMTVI-Максамейд (SHS International Ltd.; компания «Нутриция»), Нутриген 14/20/40/70 -ile, -met, -thr, -val (производитель ЗАО «Инфаприм», Россия).

Всем пациентам показано назначение витамина В<sub>12</sub> (гидроксикобаламин) в дозе 1 мг в сутки ежедневно для выявления В<sub>12</sub>-чувствительной формы ММА. Если через 10 дней (пробы берут через день) уровень метилмалоновой кислоты в моче и/или крови значительно снижается более чем на 50% от исходного, то переходят на дозировку 1 мг каждые 3 или 6 нед либо на длительный/постоянный прием В<sub>12</sub> per os. Левокарнитин (Карнитен<sup>®</sup>, Элькар<sup>®</sup>) в дозе 50–100 мг/кг в сутки (возможно повышение дозы до 300 мг/кг в сутки в острый период) — длительно, постоянно. Различные антибактериальные препараты, снижающие уровень пропионата в кишечнике, показаны больным с ММА. Хороший эффект наблюдается при назначении метронидазола в дозе 10–15 мг/кг в сутки. Интервалы приема антибиотиков могут быть различными, но, как правило, составляют от 7–10 дней в месяц. Для предотвращения возникновения резистентности к антибактериальной терапии следует менять препараты от курса к курсу.



Поскольку большинство метаболических реакций по превращению пропионата происходит в печени, трансплантация печени может быть достаточной для восстановления активности ферментов и предотвращения метаболической декомпенсации. Некоторым пациентам была проведена трансплантация печени, но не у всех наблюдалась полная метаболическая коррекция заболевания.

Рекомендуется избегать голодания, усугубляющего процессы катаболизма и появление метаболического ацидоза.

#### Профилактика

Пренатальная диагностика возможна путем определения активности метилмалонил-КоА-мутазы в культуре амниоцитов путем измерения концентрации метилмалоновой кислоты в амниотической жидкости, а также методами ДНК-анализа, если генотип пробанда известен.

#### Прогноз

Прогноз неблагоприятный, особенно при  $\text{mut}^0$ -генотипе, и во многом зависит от сроков установления диагноза и назначения лечения.

Глава 1. Органические ацидурии и аминокислородопатии

Пропионовая ацидурия

MIM #606054.

**Пропионовая ацидурия, или кетотическая гиперглицинемия**, наследуемая по аутосомно-рецессивному типу, — заболевание, сходное по своим клиническим проявлениям с ММА.

#### Классификация

Различают две формы заболевания: тяжелую неонатальную форму и форму с поздним дебютом.

#### Этиология

Аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями генов, кодирующих субъединицы пропионил-КоА-карбоксилазы: ген  $\alpha$ -субъединицы (PCCA) картирован на 13q32,  $\beta$ -субъединицы (PCCB) — на 3q21–q22.

#### Патогенез

Недостаточность пропионил-КоА-карбоксилазы нарушает превращение пропионил-КоА в D-метил-малонил-КоА, приводя к накоплению в биологических жидкостях и тканях пропионил-КоА и пропионовой кислоты, а также некоторых аминокислот-предшественниц пропионата, длинноцепочечных жирных кислот с нечетным числом углеродных атомов (в печени), в пути  $\beta$ -окисления которых образуются пропионил-КоА и метилцитрат,  $\beta$ -гидроксипропионат, пропионилглицин, тиглилглицин. Большинство из накапливающихся соединений вызывает метаболический кетоацидоз и/или оказывает токсическое действие на различные ткани, приводя к жировой дегенерации печени, атрофии различных отделов головного мозга, угнетению функций костного мозга. Причина гиперглицинемии, наблюдаемая у многих (но не у всех) больных, не до конца ясна. Возможно, продукты катаболизма изолейцина угнетают расщепление глицина или гиперглицинемия носит неспецифический характер, отражая отрицательный азотистый баланс у больных. Гипераммониемия является следствием угнетения цикла мочевинообразования органическими кислотами и ацил-КоА-тиоэфирами.

#### Клиническая картина

Пропионовая ацидурия (ПА) крайне сходна по своим клиническим проявлениям с ММА. Заболевание начинается в первые дни жизни. Основными симптомами являются анорексия, рвота, повышенная сонливость, мышечная гипотония, общая вялость и эпизоды гипервентиляции. У некоторых пациентов развиваются судороги, в ряде случаев отмечаются гепатомегалия, эритематозная сыпь. Иногда заболевание может манифестировать позднее и протекать волнообразно с эпизодами ацидоза или кетоацидоза. Также описаны случаи некроза базальных ганглиев без метаболического ацидоза и гипераммониемии и единичные случаи поздней манифестации (30-летний мужчина, в клинической картине у которого отмечались хореические гиперкинезы и деменция). У больных ПА часто наблюдаются такие нарушения, как дистонические, хореические гиперкинезы, пирамидные нарушения. Лейкопения, тромбоцитопения возникают из-за угнетения работы костного мозга токсическими метаболитами.

#### Диагностика

Анализ органических кислот методом хромато-масс-спектрометрии позволяет выявить повышенную экскрецию с мочой пропионилкарнитина, пропионовой, 3-гидроксипропионовой и метиллимонной кислот. При проведении ТМС обнаруживают повышение концентрации пропионилкарнитина (C3).

#### Лечение

Подходы к лечению сходны с таковыми при ММА: специальные формулы аминокислот те же, что назначаются при ММА (см. табл. 1.4).

Больным с ПА нет необходимости назначения витамина  $\text{B}_{12}$ , поскольку пропионил-КоА-карбоксилаза — биотин-чувствительный фермент. Пациентам рекомендуют назначение витамина Н (биотина).

#### Профилактика

Пренатальная диагностика возможна методами ДНК-анализа, если генотип пробанда известен.

#### Прогноз

Прогноз заболевания зависит от сроков установления диагноза и назначения лечения.

Глава 1. Органические ацидурии и аминокислородопатии

Изовалериановая ацидурия

MIM #243500.

**Изовалериановая ацидурия** — аутосомно-рецессивное заболевание, относящееся к группе органических ацидурий и характеризующееся широким клиническим полиморфизмом.

#### История вопроса

Впервые в 1966 г. К. Tanaka и др. были описаны основные клинические симптомы изовалериановой ацидурии. В 1967 г. М. Budd и др. подробно изучили семью, в которой у двух детей (брата и сестры) с 6 мес наблюдались задержка психомоторного развития, непереносимость белка, многократная рвота, приводящие к выраженному ацидозу с исходом в кому; отмечался необычный, острый запах — «потных ног», «сыра». При обследовании мочи была выявлена в больших концентрациях изовалериановая кислота. В 1967 г. J. Sidbury и др. описал еще трех больных детей из четырех в семье, у которых с третьих суток жизни развивались эпилептические приступы, синдром угнетения, дегидратация, гепатомегалия, тромбоцитопения, лейкопения и необычный запах мочи по типу «потных ног». В 1988 г. А. Gerdes и др. были изучены пациенты с хронической интермиттирующей формой изовалериановой ацидурии. К настоящему времени имеются многочисленные описания данного заболевания.

#### Эпидемиология

Частота заболевания в среднем составляет 1:50 000 живых новорожденных.

#### Классификация

Различают две формы заболевания: острую неонатальную и хроническую.

#### Этиология

Аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями гена для митохондриальной изовалерил-КоА-дегидрогеназы (IVD), приводящими к ее недостаточности в печени, почках, скелетных мышцах, фибробластах. Ген

картирован на 15q14-q15.

### Патогенез

Недостаточность фермента ведет к нарушению синтеза 3-метил-кротонил-КоА из изовалерил-КоА (продукт катаболизма лейцина), накоплению в тканях и биологических жидкостях производных изовалерил-КоА (изовалериановой, 3-гидроксиизовалериановой, 4-гидроксиизовалериановой кислот и др.). Накопление этих веществ приводит к метаболическому кетоацидозу и становится причиной неврологических нарушений. Голодание, инфекции, вакцинации, оперативные вмешательства стимулируют процессы катаболизма, способствуя увеличению концентрации аминокислот, в том числе лейцина, и приводят к острой метаболической декомпенсации. Изовалериановая кислота ингибирует гранулопоэз в костном мозге. Гипераммониемия — следствие угнетения цикла мочевины под действием ацил-КоА (изовалерил-КоА).

### Клиническая картина

#### Неонатальная форма

В большинстве случаев манифестация основных симптомов наблюдается в раннем неонатальном периоде — от первого до 14-го дня жизни, с преимущественным началом болезни со второго по 5-й день жизни. Первыми симптомами заболевания служат отказ от еды, рвота, мышечная гипотония и угнетение сознания до сопора и комы. Часто наблюдаются тремор, миоклонии и эпилептические приступы. Нередко отмечается необычный запах от мочи и тела больных детей — запах «потных ног» или «сыра», появляющийся в результате накопления изовалериановой кислоты в биологических жидкостях организма. Этот запах в ряде случаев позволяет заподозрить заболевание. Часто встречаются тромбоцитопения, нейтропения, гипокалиемия. У нелеченных пациентов неблагоприятный исход обычно наступает через несколько дней от появления первых симптомов заболевания из-за выраженного метаболического ацидоза, инфекционных осложнений, геморрагического синдрома.

#### Хроническая интермиттирующая форма

При этой форме болезни первые эпизоды декомпенсации обычно появляются на первом году жизни, в некоторых случаях позднее. Манифестация заболевания обычно возникает во время инфекционных заболеваний или связана с повышением диетарного белка. Так называемый запах «потных ног» обычно появляется во время метаболических кризов. Другие частые симптомы: неустойчивый стул, нейтропения, тромбоцитопения, алоpecia (реже), гипергликемия (реже).

Как правило, пациенты отказываются от приема высокобелковых продуктов. У большинства пациентов с данной формой заболевания психомоторное развитие соответствует возрасту, только у части бывают грубые нарушения интеллектуального развития. В пубертатном периоде метаболические кризы встречаются редко. Интеллектуальное развитие зависит от сроков установления диагноза и назначения патогенетической терапии.

#### Диагностика

При обследовании обнаруживают тяжелый метаболический ацидоз, кетонемия и кетонурию. В некоторых случаях выявляется гипераммониемия от 200 до 1200 мкмоль/л. Изовалериановая кислота значительно повышена в плазме (в 100–500 раз выше нормальных значений). Важное диагностическое значение имеет выявление в моче повышенного уровня изовалерилглицина (от 2000 до 15 000 нмоль в сутки при норме менее 15 нмоль в сутки). Также обнаруживают высокий уровень 3-гидроксиизовалериановой кислоты и других метаболитов, как изовалерилглюкоронид, изовалерилкарнитин. Возможно измерение активности изовалерил-КоА-дегидрогеназы в культуре фибробластов (ККФ) и проведение молекулярно-генетических исследований. При ТМС выявляют повышение уровня изовалерилкарнитина (C5).

#### Лечение

В острую стадию заболевания у новорожденных необходимо проводить коррекцию метаболического ацидоза и гипераммониемии. Необходимо снижение поступления диетарного белка и дополнительное назначение глицина (250–600 мг/кг в сутки) и левокарнитина (Карнитен<sup>♦</sup>, Элькар<sup>♦</sup>) (100–400 мг/кг в сутки).

#### Глава 1. Органические ацидурии и аминокислотопатии

При хронической форме заболевания всем больным назначают перорально: глицин в дозе 250–600 мг/кг в сутки и левокарнитин в дозе 50–100 мг/кг в сутки. При стабилизации состояния постоянный прием этих препаратов является спорным, однако при возникновении метаболического стресса является крайне необходимым. У большинства пациентов с изовалериановой ацидурией при назначении высоких доз левокарнитина усиливается необычный запах от тела и биологических жидкостей.

При возникновении метаболических кризов показана госпитализация в стационар для проведения интенсивной инфузионной терапии (глюкоза, солевые и щелочные растворы). Сочетание глицина с низкобелковой диетой (1,5 г/кг) обеспечивает нормальное развитие и полное предотвращение кризов.

Разработаны специальные лечебные смеси, не содержащие лейцин: XLEU Faladon (SHS International Ltd.; компания «Нутриция»); XLEU Analog (SHS International Ltd.; компания «Нутриция»); XLEU Faladon (SHS International Ltd.; компания «Нутриция»); XLEU Analog (SHS International Ltd.; компания «Нутриция»), Нутриген 14/20/40/70 -Ieu (производитель ЗАО «Инфаприм», Россия). Сочетание глицина с низкобелковой диетой (1,5 г/кг) обеспечивает нормальное развитие и полное предотвращение развития кризов.

#### Профилактика

Возможно проведение пренатальной диагностики биохимическими методами — определение активности фермента изовалерил-КоА-дегидрогеназы в культуре амниоцитов и/или амниотической жидкости. Используются и молекулярно-генетические методы, если генотип пробанда известен.

#### Прогноз

Прогноз по заболеванию более благоприятный при хронической интермиттирующей форме, чем при манифестации заболевания в неонатальном периоде.

#### Глава 1. Органические ацидурии и аминокислотопатии

Множественная карбоксилазная недостаточность с поздним дебютом

MIM #253260. Синоним: недостаточность биотинидазы.

**Недостаточность биотинидазы (НБ)** — аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями в гене, кодирующем фермент биотинидазу, что приводит к нарушению работы всех биотинзависимых карбоксилаз.

#### История вопроса

К множественной карбоксилазной недостаточности (МКН) относятся два наследственных заболевания — недостаточность биотинидазы и недостаточность синтазы голокарбоксилаз. До открытия первичного биохимического дефекта эти клинически сходные нозологические формы рассматривались как одно заболевание, имеющее различный возраст дебюта.

В 1981 г. В. Burri и сотрудники установили, что МКН с ранним дебютом связана со снижением активности фермента синтазы голокарбоксилаз, и длительный прием биотина приводит к улучшению состояния пациентов. Поздняя форма, как было выяснено два года спустя, обусловлена недостаточностью другого фермента, также связанного с метаболизмом биотина, — биотинидазы.



## Эпидемиология

Заболевание панэтническое и встречается в европейских странах с частотой 1:40 000 живых новорожденных.

## Этиология

НБ — аутосомно-рецессивное заболевание; обусловлено мутациями гена биотинидазы (BTD), картированного на хромосоме 3p25. Наиболее распространенными являются мутации G98d7i3 и Arg538Cys, которые встречаются более чем в 50% мутантных аллелей.

## Патогенез

Биотин служит коферментом для четырех карбоксилаз:

пируваткарбоксилазы (ПК);

пропионил-КоА-карбоксилазы (ПКК);

$\beta$ -метилкротонил-КоА-карбоксилазы ( $\beta$ -МКК);

ацетил-КоА-карбоксилазы (АКК).

Эти ферменты участвуют в важнейших реакциях промежуточного метаболизма клетки.

Биотин поступает в организм алиментарным путем и первоначально связан с белком. Под действием ферментов поджелудочной железы комплекс белок–биотин расщепляется до биоцитина (биотина, связанного с  $\alpha$ -аминогруппой лизина). На завершающей стадии цикла метаболизма биотина фермент биотинидаза расщепляет биоцитин на свободный биотин и лизин, которые быстро всасываются в кишечнике.

Нарушение функции карбоксилаз, для которых биотин является ковалентным кофактором, приводит к накоплению субстратов контролируемых карбоксилазами ферментных реакций. Эти субстраты и их производные токсически действуют на центральную нервную систему (ЦНС) и другие ткани, приводя к развитию метаболического ацидоза и вторичной гипераммониемии.

Активность биотинидазы в головном мозге человека крайне низкая, поэтому для нормального функционирования нейронов необходимо достаточное и постоянное поступление биотина через гематоэнцефалический барьер.

Уменьшение концентрации биотина при НБ на первых стадиях заболевания приводит к снижению активности ПК, что вызывает накопление лактата в головном мозге. Этот локальный лактатацидоз обуславливает появление в первую очередь неврологических симптомов, в то время как другие признаки заболевания могут манифестировать позднее. Кетоацидоз служит признаком продолжительной недостаточности биотина в организме и не выявляется на начальных этапах болезни. Считают, что причиной нейросенсорной тугоухости служит накопление органических кислот, биоцитина и более крупных биотинильных белков. Снижение уровня протективных жирных кислот (в результате нарушения работы ПКК) может быть причиной появления алопеции и кожной сыпи.

Токсическим эффектом объясняются морфологические изменения в мозжечке (отсутствие клеток Пуркинье, разрежение слоя гранулярных клеток и пролиферация слоя Бергманна, глиоз белого вещества и зубчатых ядер) и большом мозге (некроз с сосудистой пролиферацией и инфильтрацией макрофагов в стволе, гипоталамусе). Были описаны изменения в подкорковых структурах, спинном мозге, сходные с таковыми при болезни Ли. Миелиновые волокна поражаются в большей степени, чем тела нейронов, поэтому при НБ часто описывают дезорганизацию миелиновых структур головного мозга.

## Клинические проявления



**Рис. 1.2.** Фенотипические особенности пациента 4 мес с недостаточностью биотинидазы до начала лечения

В большинстве случаев НБ манифестирует в возрасте от 3 до 5,5 мес. В редких случаях заболевание дебютирует в подростковом возрасте или на первой неделе жизни. Степень тяжести клинических проявлений зависит от уровня активности биотинидазы. Так, высокая остаточная активность фермента (от 30 до 25% нормы) характерна для более доброкачественных юношеских форм НБ. При тотальной НБ (активность фермента менее 5% нормы) заболевание манифестирует в первые месяцы жизни. В раннем возрасте наиболее частыми начальными симптомами являются судороги: миоклонические, генерализованные или парциальные. Иногда основным клиническим симптомом бывает мышечная гипотония. В ряде случаев НБ манифестирует задержкой психомоторного развития, нарушениями ритма дыхания (дыхание по типу Куссмауля, ларингеальный стридор, апноэ), себореей, атопическим дерматитом, гнездной и/или тотальной алопецией, персистирующими конъюнктивитами (рис. 1.2). Большинство пациентов имеют сочетание неврологических и кожных нарушений. При дебюте заболевания в подростковом возрасте начальными

симптомами служат мышечная слабость, спастические парезы, зрительные нарушения (снижение зрения, скотомы, атрофия зрительных нервов). Миелопатия может быть дополнительным симптомом заболевания независимо от возраста начала болезни.

#### Диагностика

Основной метод диагностики НБ — биохимические методы. Активность биотинидазы определяют в сыворотке крови, пятнах высушенной крови, ККФ, лимфоцитах и лимфоцитах. Характерным биохимическим маркером заболевания служит гиперэкскреция с мочой органических кислот:  $\beta$ -гидроксиизовалериановой, молочной,  $\beta$ -гидроксипропионовой, фумаровой, 2-оксиглутаровой, метиллимонной, повышение в крови и моче соответствующих ацилкарнитинов (C5OH).

#### Глава 1. Органические ацидурии и аминокислотопатии

При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга выявляют нарушение миелинизации и атрофические изменения коры (рис. 1.3).

В некоторых странах выявление НБ включено в программы неонатального скрининга новорожденных. В настоящее время скрининг на НБ проводится в 22 штатах США, многих странах Европы и Японии. В России скрининг на НБ стартует в 2024 г.

#### Лечение

Основным методом патогенетического лечения является прием биотина в дозе от 5–20 мг/сут длительно, постоянно. Наряду с этим проводится симптоматическая терапия выявленных расстройств. Развитие тяжелых неврологических проявлений у большинства пациентов с НБ может быть предотвращено в случае раннего начала лечения. Позднее начало терапии приводит к исчезновению некоторых симптомов (дерматит, алопеция), но неврологические нарушения полностью купировать не удается.

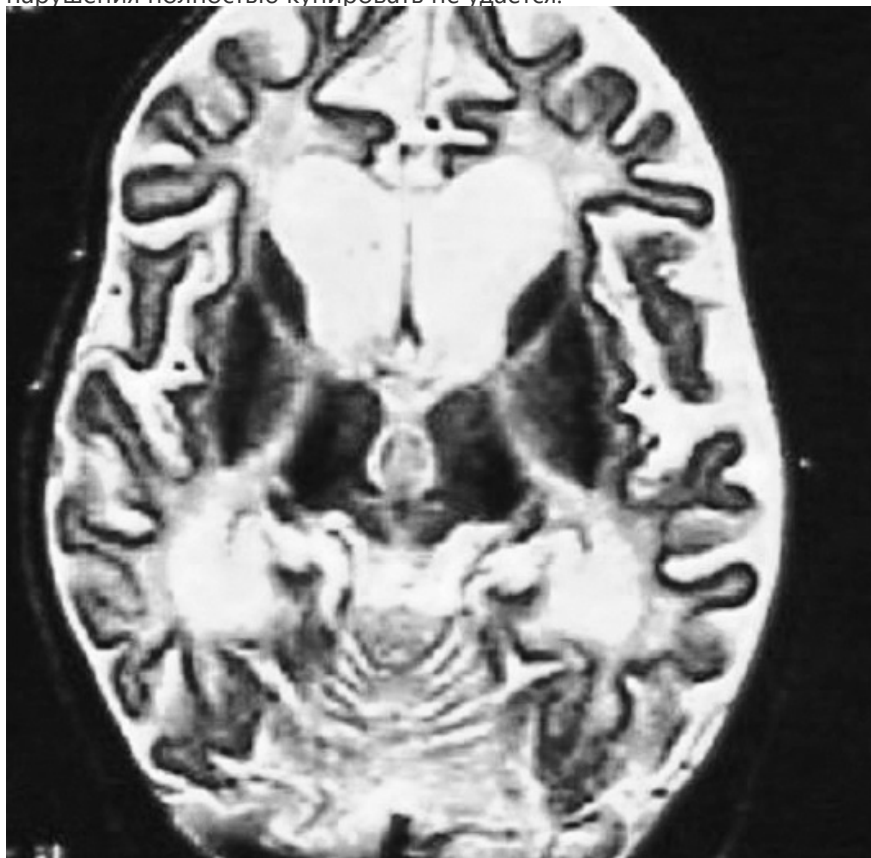


Рис. 1.3. МРТ головного мозга пациента с недостаточностью биотинидазы. Нарушение миелинизации и атрофические изменения коры

#### Профилактика

Пренатальная диагностика возможна путем определения активности фермента в ворсинах хориона или молекулярно-генетическими методами, но этически сомнительна.

#### Прогноз

При своевременно начатом лечении прогноз благоприятный.

#### Глава 1. Органические ацидурии и аминокислотопатии

##### Болезнь Канаван

MIM #271900. Синонимы: болезнь Канаван–ван Богартра–Бертранда, спонгиозная дегенерация головного мозга, недостаточность аспартоацилазы.

**Болезнь Канаван** — наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное накоплением N-ацетиласпартата преимущественно в клетках нервной системы, что приводит к прогрессирующим неврологическим расстройствам.

#### История вопроса

Первые «спонгиозная дегенерация головного мозга» как отдельная форма болезни была выделена L. van Bogaert и I. Bertrand в 1949 г. На сегодняшний день заболевание носит имя американского врача Миртель Канаван (Myrte M. Canavan), которая в 1931 г. опубликовала в «Archives of Neurology and Psychiatry» работу, посвященную нескольким случаям спонгиозной дегенерации головного мозга, и предположила наследственную природу заболевания.

#### Эпидемиология

Редкое наследственное заболевание. Высокая частота наблюдается среди евреев-ашкенази: 1:5000 живых новорожденных.

#### Классификация

M. Adachi и соавт. описали три клинические формы заболевания в зависимости от возраста дебюта: врожденную, младенческую, юношескую.

### Этиология

Аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями гена аспартоацилазы 2 (ASPA). Ген картирован на 17pter-p13. Наиболее часто встречаются мутации Glu285Ala (среди евреев-ашкенази) и Ala305Glu.

### Патогенез

Фермент аспартоацилаза-2 расщепляет N-ацетил-L-аспарагиновую кислоту (N-ацетиласпартат) на L-аспартат и ацетат в биологических жидкостях и тканях. Молекулярные механизмы патогенеза болезни неясны, так как мало известно о функции N-ацетиласпартата. Предполагается, что N-ацетиласпартат обладает высокой осмолярностью, поэтому повышение его уровня приводит к накоплению воды в клетках головного мозга, что способствует возникновению хронического отека. При электронной микроскопии выявляются вакуоли в набухшей цитоплазме и отростках астроцитов в коре, а также вакуолизация белого вещества и аномальные митохондрии в астроцитах.

### Клиническая картина

Младенческая форма заболевания наиболее хорошо изучена клинически. На первом месяце у детей часто отмечаются нарушение фиксации взора, повышенная возбудимость, вялое сосание, слабый зрительный контакт «глаза в глаза», судороги, диффузная мышечная гипотония.

Основные клинические признаки заболевания становятся очевидными к 3-му месяцу жизни, важнейшие из которых — выраженная мышечная гипотония, неспособность удерживать голову в вертикальном положении, в дальнейшем диффузная мышечная гипотония трансформируется в спастичность. Макроцефалия служит характерным симптомом заболевания, но в раннем возрасте окружность головы может оставаться в пределах нормы. Патологический прирост окружности головы сохраняется после 6 месяцев жизни и может сочетаться с задержкой закрытия большого родничка. В 1 год окружность головы может превышать 90 центилей. Мышечная гипотония, сопровождающаяся снижением двигательной активности, в последующем сменяется спастическим гипертонусом, указывая на вовлечение в патологический процесс пирамидной системы. Наблюдаются повышение сухожильных рефлексов, появление патологических кистевых и стопных рефлексов, и по мере прогрессирования болезни развивается децеребрационная или декортикационная ригидность. Часто наблюдаются высокие «стартл»-рефлексы. С развитием заболевания нарастает нарушение психомоторного развития. У 50% больных присоединяются генерализованные тонико-клонические судороги. Атрофия зрительных нервов обычно развивается на втором году жизни. К этому же возрасту увеличение окружности головы достигает своего плато. Пациенты могут быть легко возбудимы или, наоборот, сонливы. Прогрессирование заболевания сопровождается нарушениями в работе желудочно-кишечного тракта, приводящими к трудностям вскармливания и гипотрофии.

### Диагностика

Важное диагностическое значение имеют изменения, выявляемые при МРТ головного мозга. Заболевание характеризуется диффузной дегенерацией белого вещества с вовлечением в патологический процесс полушарий мозга, в меньшей степени поражаются мозжечок и ствол мозга (рис. 1.4). На начальных стадиях на МР-томограммах может определяться поражение белого вещества в перивентрикулярной области, которое часто расценивают как перивентрикулярную лейкомаляцию, обусловленную перинатальным поражением ЦНС гипоксически-ишемического генеза. По мере прогрессирования заболевания отмечается диффузная дегенерация белого вещества в виде очагов повышенного сигнала в белом веществе в T2W.

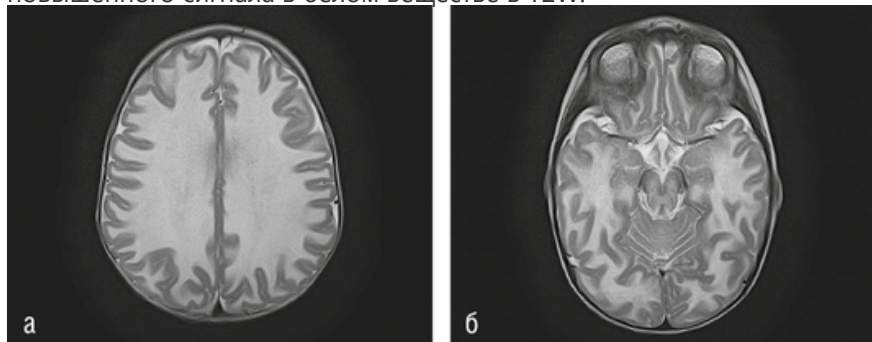


Рис. 1.4. МРТ головного мозга пациента с болезнью Канаван. Диффузная спонгиозная дегенерация белого вещества головного мозга (а, б)

Определение концентрации N-ацетиласпартата в моче и измерение активности аспартоацилазы в ККФ являются надежными биохимическими тестами, применяемыми для установления диагноза. Концентрация N-ацетиласпартата в моче больных составляет более 1000 мМ/М креатинина. Возможно проведение ДНК-диагностики.

### Лечение

Эффективных методов лечения заболевания не существует. Разрабатываются методы генотерапии данного заболевания.

### Профилактика

Поскольку частота носительства заболевания среди евреев-ашкенази высокая, рекомендуют проведение ДНК-диагностики всем семейным парам. Если оба родителя по данным ДНК-исследования являются носителями патологического гена, предлагают проведение пренатальной диагностики.

### Прогноз

Прогноз неблагоприятный. Большинство пациентов умирают в первую декаду жизни. При более поздних сроках манифестации заболевания продолжительность жизни несколько больше.

### Глава 1. Органические ацидурии и аминокислотопатии

#### Некетотическая гиперглицинемия

MIM #605899. Синоним: глициновая энцефалопатия.

**Некетотическая гиперглицинемия** — наследственное генетически гетерогенное заболевание, связанное с нарушением обмена глицина, что приводит к накоплению глицина в крови, моче и ЦСЖ.

#### История вопроса

С 60-х гг. прошлого века в литературе появились многочисленные описания случаев неясного метаболического заболевания с преимущественным поражением нервной системы у новорожденных, сопровождающихся повышением уровнем глицина в крови. В 1969 г. K. Tada и др. установили первичный биохимический дефект — нарушение глицинрасщепляющей системы.

#### Эпидемиология

Точная частота болезни неизвестна. Заболевание встречается с высокой частотой в Финляндии: 1:55 000 живых новорожденных.

#### Классификация

В зависимости от возраста манифестации различают неонатальную и позднюю формы болезни. Наиболее часто встречается неонатальная форма.

#### Этиология

Генетически гетерогенное, аутосомно-рецессивное заболевание, обусловлено мутациями в трех разных генах. Ген, кодирующий белок P (GLDC, картирован на 9p22), белок T (GCST картирован на 3p21.2–p21.1) и белок H (GCSH картирован на 16q24). Наиболее часто встречаются мутации в гене GLDC.

#### Патогенез

В состав митохондриальной глицинрасщепляющей системы входят четыре компонента:

белок P (пиридоксальфосфатзависимая декарбоксилаза глицина);

белок T (тетрагидрофолатзависимая аминотрансфераза);

белок H (белок — переносчик водорода, содержащий липоевую кислоту);

белок L (липоамиддегидрогеназа).

Эти четыре белка участвуют в расщеплении глицина в печени, почках и головном мозге.

У пациентов с некетотической гиперглицинемией происходит снижение активности глицинрасщепляющей системы. Недостаточность фермента ведет к нарушению расщепления глицина и утилизации его во множественных метаболических путях, в первую очередь в глицин-сериновых превращениях. Это сопровождается накоплением в биологических жидкостях и тканях глицина, являющегося нейротрансмиттером. Он действует как ингибитор в спинном мозге и стволе головного мозга, что, по-видимому, приводит к мышечной гипотонии, апноэ и икоте. Кроме того, глицин играет важную роль в возбуждении нейронов головного мозга, что объясняет развитие миоклонической эпилепсии и повреждение головного мозга у пациентов с этой патологией.

Нарушение утилизации глицина сопровождается диффузным нарушением процессов миелинизации, губчатой дегенерацией белого вещества, агенезией мозолистого тела, атрофией и глиозом мозга.

#### Клиническая картина

##### Неонатальная (классическая) форма

Заболевание манифестирует в первые часы жизни — развиваются летаргия, мышечная гипотония, миоклонические приступы. Нередко встречаются эпизоды апноэ, неукротимая икота. Из-за стремительного развития болезни, которое приводит к остановке дыхания и смерти, большинство больных не диагностируются. Если ребенок находится больше месяца на искусственной вентиляции легких, он может выжить и начать дышать самостоятельно, но у него формируются грубая задержка психомоторного развития, спастический тетрапарез, судороги. Судороги, резистентные к антиэпилептической терапии (АЭТ), являются постоянным признаком заболевания. Неблагоприятный исход в возрасте до года.

##### Поздние формы

Эти формы болезни встречаются редко и имеют мягкое течение и более разнообразную клиническую картину.

Судороги манифестируют на первом году жизни, как правило, после 6 мес. У некоторых больных развивалась умственная отсталость с эпизодами хореи, делириозные состояния и вертикальный офтальмопарез. Описаны единичные случаи манифестации заболевания в более взрослом возрасте (7 пациентов от 10 до 33 лет), у четырех наблюдался спастический парапарез и атрофия зрительного нерва, у двух — умственная отсталость и хореоатетоз и у одного пациента — тяжелая умственная отсталость и судороги.

#### Диагностика

При компьютерной ЭЭГ регистрируют паттерн вспышка–угнетение, который со временем трансформируется в мультифокальные спайки или гипсаритмию.

При МРТ головного мозга часто выявляют агенезию мозолистого тела, задержку миелинизации и корково-подкорковую атрофию. Диагноз устанавливают путем определения уровня глицина в крови, плазме крови и ЦСЖ.

Соотношение уровня глицина в ЦСЖ к плазме крови более чем 0,06 подтверждает предполагаемый диагноз. Концентрация глицина в пятнах высушенной крови у некоторых пациентов может быть в пределах нормы. Возможно проведение ДНК-диагностики.

#### Лечение

Специфического лечения не разработано. Вальпроевая кислота — ингибитор метаболизма глицина, что служит противопоказанием для ее назначения.

#### Профилактика

Возможно проведение пренатальной диагностики, если генотип пробанда известен.

#### Прогноз

Прогноз при неонатальной форме болезни неблагоприятный.

#### Глава 1. Органические ацидурии и аминокислотопатии

Болезнь с запахом кленового сиропа мочи

MIM #248600. Синоним: лейциноз.

**Болезнь с запахом кленового сиропа мочи** — редкое наследственное заболевание, преимущественно манифестирующее в неонатальный период, обусловленное нарушением метаболизма разветвленных аминокислот.

#### История вопроса

В 1954 г. J. Menkes и др. описали четверых детей из одной семьи, у которых прогрессирующее неврологическое заболевание начиналось на первых месяцах жизни. У всех больных наблюдался запах мочи и тела, напоминающий запах кленового сиропа или карамели. В 1957 г. R. Westall и др. установили, что в моче больных этим заболеванием повышен уровень аминокислот лейцина, изолейцина и валина.

#### Эпидемиология

Болезнь с запахом кленового сиропа мочи — редкое заболевание, средняя частота 1:185 000 живых новорожденных. Заболевание распространено в высокоинбредных популяциях Пенсильвании — частота 1:380 живых новорожденных.

#### Классификация

Различают четыре формы в зависимости от тяжести, и сроков начала заболевания: классическую (острую), интермиттирующую, промежуточную, тиаминзависимую.

#### Этиология

Генетически гетерогенное, аутосомно-рецессивное заболевание, которое связано с недостаточностью ферментного комплекса дегидрогеназ  $\alpha$ -кетокислот с боковыми цепями (BCKAD). В состав BCKAD входят четыре субъединицы ( $E_1\alpha$ ,  $E_1\beta$ ,  $E_2$  и  $E_3$ ). Мутации в трех генах, кодирующих эти белки, приводят к нарушению расщепления разветвленных аминокислот и накоплению соответствующих разветвленных органических кетокислот в биологических жидкостях и тканях. Ген, кодирующий  $E_1\alpha$  субъединицу (BCKDHA), картирован на 19q13.1–q13.2, субъединицу  $E_1\beta$  (BCKDHB) — картирован на 6q14,  $E_2$  (DBT) — картирован на 1p31,  $E_3$  (DLD) — картирован на 7q31–q32. Мутации в гене  $E_3$  (DLD) приводят к заболеванию, по клинической картине сходному с синдромом Ли.

#### Патогенез

Недостаточность в биологических жидкостях и тканях ферментного комплекса дегидрогеназ  $\alpha$ -кетокислот с боковыми цепями сопровождается накоплением кетокислот (превалирует  $\alpha$ -кетоизокапроновая кислота). Это ведет к метаболическому кетоацидозу, гипераммониемии, токсически действует на ЦНС, вызывая генерализованный или локальный (белое вещество мозжечка, ствол) отек мозга, гипомиелинизацию, атрофию. Безусловное нейротоксическое действие имеют лейцин и кетокислоты. Нейротоксический эффект валина сомнителен. Токсическое действие на ЦНС включает необратимые изменения (остановка нормального развития, нарушение миелинизации и миграции олигодендроцитов) и обратимые изменения (угнетение синтеза нейротрансмиттеров и метаболических источников энергии).

Вторично нарушаются другие метаболические процессы: снижается доступность субстратов для глюконеогенеза в печени — аланина и глутамин, избыточно потребляемых для восстановления  $\alpha$ -кетокислот, что ведет к гипогликемии. Патогномоничные для заболевания биохимические маркеры — L-аллоизолейцин и  $\alpha$ -гидроксиизовалериановая кислота — являются производными накапливающихся продуктов — L-изолейцина и  $\alpha$ -кетоиизовалериановой кислоты. Большие концентрации кетокислот в крови определяются их низким клиренсом в почках. Наличие тиаминзависимой формы заболевания объясняют нарушением связывания тиаминпирофосфата с мутантной  $E_1\alpha$ -субъединицей, содержащей сайт для его связывания. Запах кленового сиропа обусловлен

накоплением  $\alpha$ -кето- $\beta$ -метилвалериановой кислоты.

#### **Клиническая картина**

##### **Классическая (острая) форма**

Эта форма наблюдается наиболее часто. Заболевание дебютирует с первой недели жизни с отказа от еды, необъяснимой рвоты, судорог, выраженной сонливости, быстро прогрессирующей в кому. Развиваются метаболический кетоацидоз и гипогликемия. Характерны потеря массы тела и прогрессирующая неврологическая симптоматика в виде нарушения мышечного тонуса, патологический рефлекс Моро, стереотипные движения по типу педалирующих или боксирующих.

##### **Промежуточная форма**

При промежуточной форме заболевание может дебютировать с внезапно возникшей преходящей атаксии. В большинстве случаев болезнь манифестирует от 5 мес до 7 лет. Внезапное ухудшение может быть связано с инфекционными заболеваниями или стрессом, что напоминает классическую форму заболевания. Моча, пот, серная пробка могут иметь специфичный сладкий запах. Во время метаболического криза наблюдается повышение уровней лейцина, изолейцина, валина в крови и их метаболитов в моче. В неонатальном периоде и между метаболическими кризами данные показатели могут иметь нормальные значения.

##### **Интермиттирующая форма**

Для этой формы характерно волнообразное течение. Заболевание манифестирует в возрасте от 5 мес до 2-х лет, но иногда значительно позже. Приступы метаболического кетоацидоза провоцируются следующими факторами: вакцинацией, интеркуррентными инфекциями, высокобелковой диетой, оперативными вмешательствами.

Заболевание манифестирует приступами рвоты, дегидратации, прогрессирующей летаргией, судорогами, мозжечковой атаксией. В межприступный период пациенты не предъявляют жалоб, и биохимические показатели (уровни аминокислот и органических кислот) могут быть в пределах нормы. На высоте приступа метаболического кетоацидоза может развиваться ступор или кома с летальным исходом.

##### **Тиаминчувствительная форма**

Эта форма выделяется условно из-за отсутствия четких диагностических критериев. Клиническое течение сходно с таковым при промежуточной форме, но характеризуется частичным или полным купированием клинко-биохимической симптоматики при назначении тиамина и диеты с низким содержанием белка. Ни одного больного, который отвечал бы только на терапию тиамином без ограничения белка, не описано.

Глава 1. Органические ацидурии и аминокислотопатии

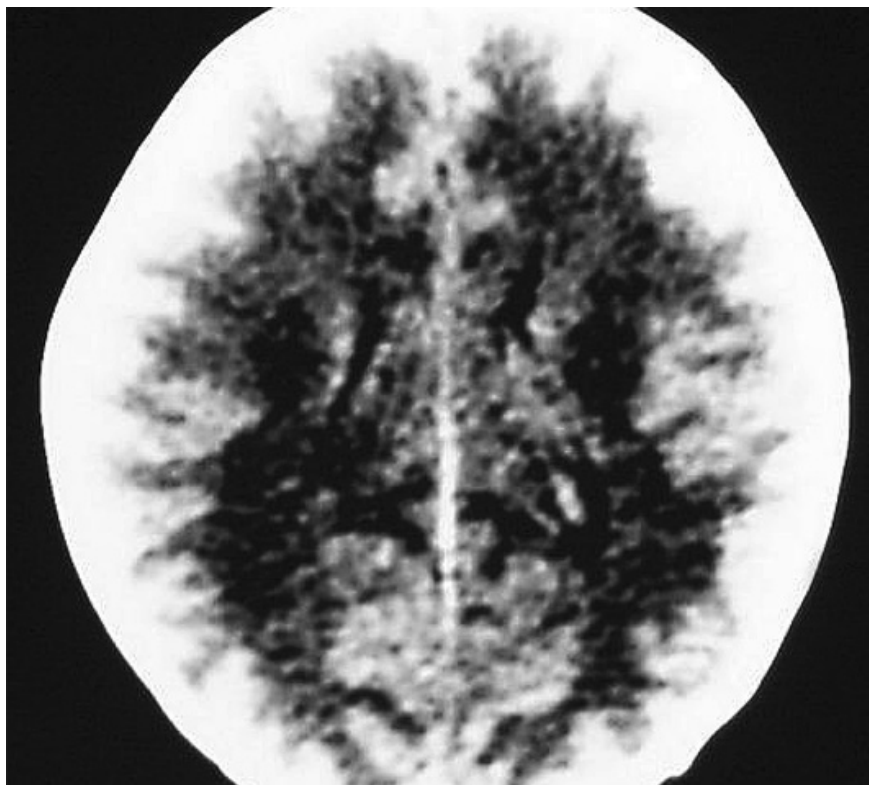
#### **Диагностика**

При МРТ визуализируют признаки отека вещества головного мозга (рис. 1.5). В ряде случаев наблюдают МР-изменения в области базальных ганглиев, сходные с синдромом Ли. При тяжелом течении заболевания часто развиваются отек и набухание головного мозга, приводящие к выбуханию и напряжению большого родничка, расхождению швов черепа.

Основные методы подтверждения диагноза — биохимические. С помощью методов высокоэффективной жидкостной хроматографии или ТМС выявляют повышение концентраций лейцина, изолейцина, валина в крови и моче.

Посредством газовой хроматографии выявляют повышение уровня соответствующих кетокислот:  $\alpha$ -кетоиизовалериановой,  $\alpha$ -кето- $\beta$ -метилвалериановой,  $\alpha$ -кетоиизокапроновой.

Патогномоничные для заболевания биохимические маркеры — L-аллоизолейцин и  $\alpha$ -гидроксиизовалериановая кислота — производные накапливающихся продуктов — L-изолейцина и  $\alpha$ -кетоиизовалериановой кислоты.



**Рис. 1.5.** МРТ головного мозга пациента 4 мес с болезнью с запахом кленового сиропа мочи. Отек и набухание головного мозга

При промежуточной форме концентрации аминокислот и кетокислот с боковыми цепями в биологических жидкостях увеличены в меньшей степени, чем при классической форме. При интермиттирующей форме — аминокислоты и кетокислоты с боковыми цепями повышены в крови и моче только во время кризов. Возможно проведение ДНК-диагностики.

#### Лечение

Всем пациентам показано назначение высококалорийной диеты с ограничением лейцина, изолейцина, валина до минимальных уровней, необходимых для поддержания нормального роста и развития. Разработано несколько коммерчески доступных формул с дозированным содержанием аминокислот, жиров, углеводов, калорийности, микроэлементов и витаминов, обеспечивающих хороший клинический эффект для больных разного возраста: MSUD-Аналог (SHS International Ltd.; компания «Нутриция»); MSUD-Максамейд (SHS International Ltd.; компания «Нутриция»); Нутриген 14/20/40/70 -leu, -ile, -val (производитель ЗАО «Инфаприм», Россия).

Адекватная диетотерапия представляет большие трудности и должна проводиться специалистами под биохимическим контролем. Рекомендуется еженедельно контролировать содержание аминокислот с боковыми цепями в первые 6 мес жизни в сочетании с домашним контролем кетокислот мочи (тест с 2, 4-динитрофенилгидразином). При промежуточной и интермиттирующей формах удастся нормализовать состояние ребенка ограничением диетарного белка с/без добавки тиамина.

Потребность в лейцине составляет 100–110 мг/кг в сутки у детей до 2–3 мес жизни, к году снижается до 40–50 мг/сут. У большинства компенсированных пациентов адекватная доза лейцина составляет 400–600 мг в сутки. Содержание лейцина в продуктах различно. С целью облегчения расчета диетарного лейцина при данном заболевании применяют стандартные таблицы, содержащие данные о количестве продукта, соответствующего 50 мг лейцина (табл. 1.7).

**Таблица 1.7.** Содержание лейцина в некоторых продуктах

Продукт	Количество	Белок, г	Лейцин, мг
Коровье молоко	15 мл	0,5	50
Рис	25 г	0,6	47
Брокколи	45 г	1,4	51
Шпинат	20 г	0,4	54
Картофель	60 г	1,0	55
Бананы	55 г	0,7	53

Потребность в изолейцине и валине ниже, чем в лейцине. Если наблюдается резкое снижение изолейцина и валина в плазме крови (ниже 100–150 мкмМ/л), могут развиваться тяжелый энтеропатический акродерматит и мегалобластная анемия. В этих случаях необходимо назначение изолейцина и валина (начальная доза изолейцина и/или валина 50–100 мг/сут, разделенная на два приема).

Следует избегать длительных перерывов в кормлении, так как уровень разветвленных аминокислот повышается при голодании.

#### Лечение острых кризов

Для удаления токсических продуктов используют перитонеальный диализ и гемодиализ. Для поддержания питания больных в острой фазе разработана специальная формула для парентеральной терапии, не содержащая аминокислот с разветвленными боковыми цепями. С целью минимизации катаболических процессов применяют инсулин подкожно в дозе 0,3–0,4 МЕ/кг в сутки на фоне введения углеводов в дозе 23–26 г/кг соответственно. Тиамин назначают в дозах от 50 до 300 мг/сут при установлении диагноза всем пациентам.

Один из эффективных методов лечения заболевания — трансплантация печени, которая позволяет избежать строгих диетарных ограничений и предотвращает развитие метаболических кризов. Опыт проведения трансплантации показывает, что через 6 мес после операции у всех пациентов уровень аминокислот соответствует нормальным значениям и приступов метаболической декомпенсации не наблюдается.

Глава 1. Органические ацидурии и аминокислотопатии

Исход лечения зависит от многих факторов, из которых важнейшие — срок установления диагноза и адекватный биохимический контроль.

#### Профилактика

Возможно проведение пренатальной диагностики, если генотип пробанда известен.

#### Прогноз

Прогноз заболевания относительно благоприятный при ранней диагностике и тщательном метаболическом контроле.

Глава 1. Органические ацидурии и аминокислотопатии

Тирозинемия I типа

MIM #276700. Синоним: недостаточность фумарилацетоацетатгидролазы.

**Тирозинемия I типа** — редкое наследственное заболевание, возникающее в результате снижения активности фермента фумарилацетоацетатгидролазы, что приводит к поражению печени, почек и нервной системы.

#### История вопроса

Впервые тирозинемия I типа описала M. Baber в 1956 г.

#### Эпидемиология

Тирозинемия I типа — аутосомно-рецессивное заболевание, частота которого составляет 1:100 000 живых новорожденных. В провинции Квебек (Канада), а также в Скандинавских странах частота болезни — 1:1 846 и 1:50 000 соответственно.

#### Классификация

Различают формы заболевания, которые иногда сочетаются в одной семье: острую и хроническую.

#### Этиология

Мутации гена цитозольной фумарилацетоацетатгидролазы (FAH), приводящие к ее недостаточности в печени, почках, лимфоцитах. Ген FAH картирован на 15q23–q25.

#### Патогенез

Фермент, экспрессирующийся главным образом в печени и почках, катализирует последнюю реакцию катаболизма тирозина — гидролиз фумарилацетоацетата на фумаровую и ацетоуксусную кислоты. Фумарилацетоацетат и малеилацетоацетат накапливаются в организме и образуют насыщенные производные — сукцинилацетоацетон и сукцинилацетон. Данные метаболиты являются высокотоксичными соединениями, которые приводят к развитию основных клинических проявлений болезни: прогрессирующего поражения печени (микро- и макронодулярный цирроз) с высоким риском развития гепатоцеллюлярной карциномы; почечно-тубулярной дисфункции; гломерулосклероза; приступов острой периферической полиневропатии.

#### Клиническая картина

Тирозинемия I типа манифестирует в любом возрасте и имеет выраженный клинический полиморфизм.

#### Острая форма

Возраст начала заболевания — в неонатальный период или на первом году жизни. Основные симптомы включают: отказ от еды, рвоту, диарею, дегидратацию, грубую задержку физического развития, гипотрофию, лихорадку, мышечную гипотонию, специфический запах тела по типу «вареного капустного листа», затаившуюся желтуху. Часто выявляют гепатомегалию или гепатоспленомегалию, редко — асцит, генерализованный/локальный отек, мелену. Инфекции или другие причины, активирующие катаболические стрессы, приводят к возникновению острых печеночных кризов. Часто на фоне фебрильной температуры остро развиваются асцит, желтуха, абдоминальные боли, желудочно-кишечные кровотечения. Смерть в возрасте до 1 года (6–8 мес) от печеночной недостаточности или кровотечения, редко — от цирроза и карциномы печени.

#### Хроническая форма

Возраст начала заболевания — на первом году жизни. Ведущими симптомами являются: печеночные кризы, хроническая печеночная недостаточность с гепатомегалией или гепатоспленомегалией, почечно-тубулярная дисфункция, нефромегалия, рахит с рахитическими изменениями скелета.

Нередко наблюдаются гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, артериальная гипертензия.

Часто развиваются симптомы острой периферической полиневропатии, сопровождающиеся парестезиями, иногда возникает ригидность затылочных мышц, что нередко приводит к установлению диагноза «менингит». Во время этих кризов часто наблюдаются артериальная гипертензия, тахикардия, паралитическая непроходимость кишечника.

Длительность криза составляет от 1 до 7 дней.

Характерны возникновение аденоматоза печени и малигнизация печени (гепатокарцинома) у детей старше 2-х лет. Если специальное лечение не проводится, в возрасте 3–10 лет развиваются печеночная недостаточность, желудочно-кишечные кровотечения, карцинома печени.

#### Диагностика

При гистологическом исследовании определяются фиброз и цирроз печени, иногда гепатома со злокачественным перерождением, гипертрофия островков Лангерганса поджелудочной железы, кардиомиопатии. В плазме крови находят повышение концентрации тирозина, метионина. Следует отметить, что повышение уровня тирозина не является высокоспецифичным и может наблюдаться при многих хронических заболеваниях печени. Основным биохимическим маркером заболевания служит повышение уровня сукцинилацетона в моче и крови.

#### Лечение

Показано назначение диеты с низким содержанием тирозина и фенилаланина, что улучшает функцию почек и общее физическое развитие. В большинстве случаев прогрессирование заболевания у детей с тирозинемией I типа контролировать только диетой не удастся. До недавнего времени единственным эффективным методом лечения тирозинемии I типа являлась трансплантация печени. Современным подходом к лечению данного заболевания становится назначение препарата нитизинон, или NTBC [2-(2-нитро-4-трифлуорометилбензоил)-1,3-циклогексанедион]. Нитизинон ингибирует фермент 4-гидроксифенилпируватдиоксигеназу, что предотвращает образование гепато-, нефро- и нейротоксичных соединений, таких как сукцинилацетон. Данный вид лечения приводит к улучшению функции печени, почек и предотвращает развитие неврологических кризов. При раннем назначении препарата снижается риск возникновения гепатокарциномы. Концентрация тирозина в плазме крови на фоне лечения повышается, поскольку блокируется путь распада тирозина. У пациентов, находящихся на лечении нитизиноном, концентрация тирозина в плазме крови должна составлять 200–600 мМ/л (при норме 30–120 мМ/л). Рекомендуют соблюдать низкобелковую диету 1,8–2,4 г белка/кг в сутки для детей 4–5 мес и 1 г белка/кг в сутки для детей старшего возраста. В ряде случаев назначают специальные сбалансированные смеси незаменимых и заменимых аминокислот, углеводов, жиров, витаминов, минеральных веществ и микроэлементов, не содержащие тирозин и фенилаланин. Если уровень метионина в плазме повышен, рекомендуют ограничивать и поступление метионина. В России зарегистрировано несколько продуктов для диетического питания детей разного возраста: XPHEN TYR Тирозидон (SHS International Ltd.; компания «Нутриция»); XPHEN TYR-Аналог (SHS International Ltd.; компания «Нутриция»); XPTM-Аналог (SHS International Ltd.; компания «Нутриция»), Нутриген 14/20/40/70 -tyr, -phe (производитель ЗАО «Инфаприм», Россия).



## Глава 1. Органические ацидурии и аминокислотопатии

## Профилактика

Возможно проведение пренатальной диагностики, если генотип пробанда известен.

## Прогноз

При своевременном назначении лечения прогноз благоприятный.

## Глава 1. Органические ацидурии и аминокислородопатии

### Нарушения цикла мочевины

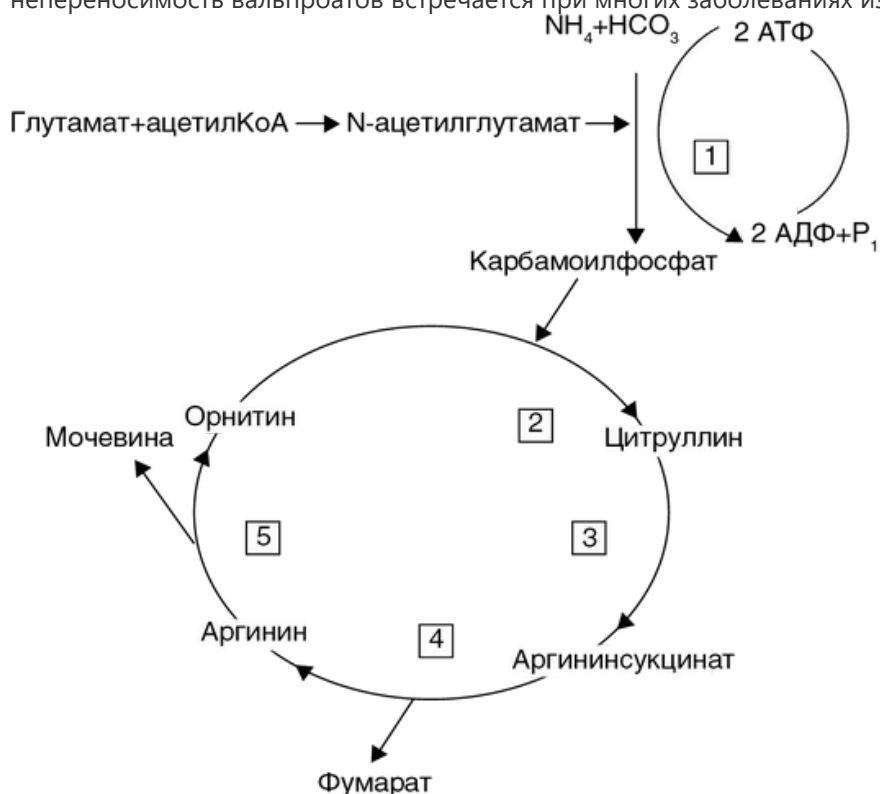
Каждое из заболеваний данной группы встречается достаточно редко, однако их суммарная частота составляет 1:8200 живых новорожденных, что сопоставимо с частотой фенилкетонурии. Все заболевания из этой группы, кроме недостаточности аргиназы, имеют очень сходные клинические проявления и могут манифестировать практически в любом возрасте — от неонатального до взрослого. При этом ранние симптомы болезни неспецифичны, что нередко приводит к установлению неправильного диагноза. Основным механизмом патогенеза служит нарушение процесса мочевинообразования, что сопровождается гипераммониемией и приводит к острым метаболическим нарушениям и отеку мозга.

Азот, образующийся при расщеплении аминокислот, выводится из организма в виде аммиака, мочевины и мочевой кислоты. Каждое из этих соединений в больших концентрациях токсично. Аммиак образуется в основном в процессе деаминации глутамата, в реакции, катализируемой глутаматдегидрогеназой. Человек выделяет лишь небольшое количество аммиака, большая же часть его превращается в мочевину, которая в отличие от аммиака нейтральное и нетоксичное соединение. Мочевина образуется в результате циклической последовательности реакций, протекающих в печени, — цикле мочевинообразования. Ферменты этого метаболического пути локализованы в митохондриях и частично в цитозоле клетки: N-ацетилглутаматсинтетаза, карбамоилфосфатсинтетаза, орнитинтранскарбамилаза (орнитинкарбамоилтрансфераза) — в митохондриях гепатоцитов; аргининсукцинатсинтетаза, аргининсукцинатлиаза и аргининсукцинатаргиназа — ферменты цитозоля (рис. 1.6).

## История вопроса

## Недостаточность карбамоилфосфатсинтетазы

В 1970 г. J. Freeman и соавт. описали пациента с врожденной гипераммониемией и снижением активности карбамоилфосфатсинтетазы. В 1986 г. E. Granot и др. были установлены диагноз поздней формы карбамоилфосфатсинтетазной недостаточности у девочки 9 лет с остро развившейся гипераммониемической комой. H. Verbiest и др. в 1992 г. была описана более поздняя форма болезни у 32-летней женщины. Пациентке была назначена вальпроевая кислота для лечения генерализованных тонико-клонических приступов, через несколько дней после начала приема препарата развилось коматозное состояние. В дальнейшем было показано, что непереносимость вальпроатов встречается при многих заболеваниях из группы нарушений цикла мочевины.



**Рис. 1.6.** Субстраты, продукты и коферменты реакций мочевинообразования: 1 — карбамоилфосфат-синтетаза; 2 — орнитинтранскарбамилаза; 3 — синтаза аргининянтарной кислоты (аргининсукцинатсинтаза); 4 — аргининсукцинатлиаза; 5 — аргиназа; 6 — N-ацетилглутаматсинтетаза

Недостаточность орнитинтранскарбамилазы

В 1962 г. A. Russell и др. выявили снижение активности орнитинтранскарбамилазы печени у двух двоюродных сестер с хронической гипераммониемией и задержкой интеллектуального развития. Позднее A. Campbell и др. в 1971 г. была описана летальная неонатальная форма, а в 1972 г. C. Scott и др. предположили X-сцепленный рецессивный тип наследования заболевания.

## Цитруллинemia

В 1962 г. Mc Murray и др. описали ребенка 9 мес, родившегося от близкородственного брака, у которого наблюдались задержка психомоторного развития и повышение уровня цитруллина в биологических жидкостях.

### Недостаточность аргининсукцинатлиазы

В 1958 г. Allan и др. описали пациента с недостаточностью аргининсукцинатлиазы. Первые симптомы заболевания возникли на первой неделе жизни и характеризовались задержкой психомоторного развития, эпилептическими приступами, эпизодами угнетения сознания, увеличением печени, сухостью кожных покровов и дерматитом, повышенной ломкостью волос.

### Недостаточность аргиназы



Terheggen и др. (1969–1970 гг.) наблюдали двух сестер 18 мес и 5 лет от близкородственного брака, у которых выявлялись спастическая параплегия, эпилептические приступы и грубая задержка интеллектуального развития. В крови и цереброспинальной жидкости было обнаружено высокое содержание аргинина. В 1989 г. Grody и др. были найдены молекулярно-генетические основы заболевания.

#### Недостаточность N-ацетилглутаматсинтетазы

В 1981 г. Bachmann и др. описали новорожденного мальчика с гипераммониемией в результате недостаточности N-ацетилглутаматсинтетазы. Авторами было предположено, что повышение аммония без повышения экскреции оротовой кислоты может быть связано с недостаточностью N-ацетилглутаматсинтетазы. В 1988 г. Bachmann с коллегами подробно описали больного, у которого с 6-го дня жизни развились сомноленция, тахипноэ и нарушения вскармливания. При обследовании были выявлены высокие уровни аммония в плазме, аланина и глутамина при нормальных показателях оротовой и других органических кислот.

#### Эпидемиология

Каждое из заболеваний данной группы встречается достаточно редко.

Частота недостаточности карбамоилфосфатсинтетазы — 1:1 000 000, аргининсукцинатсинтетазы — 1:250 000, аргининсукцинатлиазы — 1:70 000 живых новорожденных, орнитинтранскарбамилазы — 1:80 000 живых новорожденных мальчиков.

#### Классификация

К нарушениям цикла мочевины относятся следующие заболевания:

недостаточность карбамоилфосфатсинтетазы (гипераммониемия 1-го типа; недостаточность CPS1; MIM #237300);  
недостаточность орнитинтранскарбамилазы (гипераммониемия 2-го типа; OTC; MIM #311250);  
недостаточность аргининсукцинатсинтетазы (цитрулинемия; ASS; MIM #215700);  
недостаточность аргининсукцинатлиазы (аргининянтарная ацидурия; ASL; MIM #207900);  
недостаточность аргиназы (MIM #107830);  
недостаточность N-ацетилглутаматсинтетазы (MIM #237310).

#### Глава 1. Органические ацидурии и аминокислотопатии

#### Этиология

Все заболевания из группы нарушения цикла мочевины наследуются по аутосомно-рецессивному типу, за исключением недостаточности орнитинтранскарбамилазы, наследуемой по X-сцепленному рецессивному типу (у мальчиков в подавляющем большинстве случаев – острая неонатальная форма, у девочек болезнь проявляется в раннем детском возрасте клиникой острой печеночной недостаточности).

В табл. 1.8 представлены гены, ответственные за развитие заболеваний из группы нарушений цикла мочевины, и основные метаболиты, концентрация которых изменяется при данных заболеваниях.

#### Патогенез

Нарушения цикла мочевины возникают в результате нарушения метаболизма азота, который образуется при распаде белка и других азотсодержащих молекул в организме. Полная недостаточность ферментной активности любого из четырех ферментов (CPS1, OTC, ASS, ASL) цикла мочевины или N-ацетилглутаматсинтетазы приводит к накоплению аммония или его предшественников в крови. Цикл мочевинообразования выполняет несколько важных функций:

- 1) дезинтоксикацию ионов аммония путем включения их в мочевины;
- 2) биосинтез аргинина de novo;
- 3) играет важную роль в регуляции pH крови.

#### Клиническая картина

Новорожденные с нарушением цикла мочевины обычно рождаются с хорошими весо-ростовыми показателями, в первые сутки жизни остро развивается отек мозга и связанные с ним клинические симптомы: летаргия, анорексия, брадипноэ/тахипноэ, гипотермия, эпилептические приступы, децеребрационная или декортикационная ригидность, коматозные состояния.

Если ферменты, несмотря на мутационное повреждение, имеют высокую остаточную активность, накопление аммония может возникать при различных заболеваниях или стрессе в любом возрасте. Это сопровождается незначительным повышением аммония в плазме крови, поэтому появление первых признаков болезни может задерживаться на месяцы и годы.

Заболевания из группы нарушения цикла мочевины характеризуются триадой признаков: гипераммониемией, энцефалопатией, респираторным алкалозом.

По своим проявлениям заболевания из группы нарушений цикла мочевины сходны с органическими ацидуриями и обычно манифестируют в неонатальном периоде с развития летаргии, нарушения вскармливания и рвот, что нередко совпадает с началом введения белка. Во время острого криза развивается летаргия, быстро переходящая в коматозное состояние, наблюдаются судороги и нередко развивается неблагоприятный исход при позднем начале лечения.

Таблица 1.8. Нарушения цикла мочевины

Заболевание	Название гена/локуса	Изменение концентрации аминокислот в крови/плазме	Уровень оротовой кислоты в моче	Фермент
Недостаточность карбамоилфосфатсинтетазы	CPS1 2q35	Аргинин ↓ Цитруллин ↓ Глутамин ↑ Аланин ↑	Норма	Карбамоилфосфатсинтаза
Недостаточность орнитинтранскарбамилазы	OTC Xp21.1	Аргинин ↓ Цитруллин ↓ Глутамин ↑ Аланин ↑	↑↑	Орнитинкарбамоилтрансфераза (орнитинтранскарбамоилаза)
Цитрулинемия I типа	ASS 9q34	Цитруллин ↑↑ Аргинин ↓	↑	Аргининсукцинатсинтаза
Аргининянтарная ацидурия	ASL 7cen-q11.2	Цитруллин ↑ Аргинин ↓ Аргининянтарная кислота ↑	↑	Аргининосукцинатлиаза
Недостаточность аргиназы	ARG1 6q23	Аргинин ↑	↑	Аргиназа 1
Недостаточность N-ацетилглутаматсинтетазы	NAGS 17q21.3	Глутамин, аланин ↑	Норма	N-ацетилглутаматсинтетазы

**Недостаточность карбамоилфосфатсинтетазы**

Недостаточность карбамоилфосфатсинтетазы, так же как и недостаточность орнитинтранскарбамилазы, является наиболее тяжелой формой из данной группы болезней. Выделяют две формы заболевания: острую неонатальную форму и менее тяжелую форму с поздним дебютом.

Первые клинические признаки острой неонатальной формы появляются в первые дни жизни (48–72 ч): отказ от еды, срыгивания, повторная рвота, угнетение сознания до сопора и комы, эпилептические приступы.

У пациентов, переживших метаболические кризы, заболевание переходит в хроническую стадию, и у таких пациентов существует высокий риск развития повторных кризов в любом возрасте. После перенесенных метаболических кризов часто развивается глубокий интеллектуальный дефицит.

**Глава 1. Органические ацидурии и аминокислотопатии**

Прогноз при позднем дебюте заболевания относительно благоприятный, в отличие от неонатальных форм, но нередко наблюдается задержка психоречевого развития и двигательные нарушения. В плазме крови снижаются концентрации цитруллина и аргинина. В лечении применяют бензоат натрия, фенилацетат натрия, аргинин. Повторные обострения заболевания могут отмечаться и при правильно подобранной терапии.

**Недостаточность орнитинтранскарбамилазы**

Протекает сходно с недостаточностью карбамоилфосфатсинтетазы. В 15% случаев у девочек в связи с инактивацией X-хромосомы может развиваться гипераммониемия. Многие самостоятельно отказываются от употребления мясных продуктов.

**Цитруллинемия**

Начало заболевания сходно с недостаточностью карбамоилфосфатсинтетазы, но прогноз по заболеванию более благоприятный, с возрастом частота метаболических кризов уменьшается. Описаны «мягкие» формы цитруллинемии, манифестирующие в позднем возрасте. В плазме крови выявляют повышение цитруллина и снижение аргинина.

**Аргининантарная ацидурия**

У больных наблюдаются задержка физического развития, гепатомегалия, алопеция, повышенная ломкость волос. С возрастом острые эпизоды гипераммониемии становятся менее частыми. Задержка психоречевого развития бывает наиболее частым осложнением заболевания. В плазме крови повышен цитруллин и снижен аргинин.

Аргининантарная кислота повышена в плазме и моче.

**Аргининемия**

Аргининемия является уникальным заболеванием среди всех болезней из группы нарушений цикла мочевины, при котором редко развиваются кризы гипераммониемии. Ведущими неврологическими нарушениями являются утрата ранее приобретенных двигательных и психоречевых навыков, часто наблюдаются повторная рвота, судороги, задержка физического развития.

Часто такие дети наблюдаются у неврологов с диагнозом детского церебрального паралича. Диагноз подтверждается на основании повышенного уровня аргинина в плазме, хотя его уровень может быть нормальным в раннем неонатальном периоде. Лечение включает диету с ограничением аргинина.

**Недостаточность N-ацетилглутаматсинтетазы**

Одно из самых редких заболеваний, связанных с нарушением цикла мочевины. Возможно, его частота недооценивается, поскольку заболевание трудно диагностировать. Ранние формы болезни сходны по клиническим проявлениям с недостаточностью карбамоилфосфатсинтетазы: отказ от еды, срыгивания, повторные рвоты, угнетение сознания до сопора и комы, эпилептические приступы.

Также описано несколько случаев с поздним дебютом.

Выраженная гипераммониемия может быть единственным изменением, выявляемым при лабораторной диагностике.

**Диагностика**

Для всех заболеваний, за исключением аргининемии, характерна гипераммониемия. Уровень аммония превышает уровень 200 мг/дл, что приводит к развитию летаргии и многократных рвот, при уровне выше 300 мг/дл возникает коматозное состояние, при уровне выше 500 мг/дл — эпилептические приступы. Концентрация аммония выше 350 мг/дл и длительность коматозного состояния более 3 сут коррелирует с развитием грубых неврологических нарушений и смертельным исходом. При уровне аммония менее 180 мг/дл развитие больных детей не страдает или наблюдается легкая задержка психомоторного развития. Диагностическое значение имеет выявление изменений уровня некоторых аминокислот в крови и повышение уровня оротовой кислоты в моче (см. табл. 1.8).

**Лечение**

При выявлении гипераммониемии необходимо немедленное проведение интенсивной инфузионной терапии. Всем больным обязательно определяют уровень аммония, спектр аминокислот, электролиты крови, кальций, глюкозу, лактат, трансаминазы печени, органические кислоты мочи. Основные направления лечения описаны ниже.

Ограничение поступления диетарного белка.

Внутривенное введение 10% глюкозы и жировых эмульсий.

Введение аргинина (кроме дефицита аргиназы!).

Препараты, направленные на снижение аммония:

бензоат натрия;

фенилацетат натрия;

фенилбутират натрия.

Препараты, содержащие бензоат и фенилбутират натрия, повышают экскрецию азота. Фенилбутират натрия, «Ammonaps<sup>®</sup>» или глицеролфенилбутират натрия «Равикти» [компания «Swedish Orphan Biovitrum» (Швеция)] показан для лечения заболеваний, связанных с нарушением цикла мочевины, включая недостаточность карбамоилфосфатсинтетазы, орнитинтранскарбамилазы или аргининсукцинатсинтетазы. Суточную дозу следует подбирать индивидуально. Рекомендуемая доза составляет 450–600 мг/кг в сутки у детей с массой тела менее 20 кг и 9,9–13,0 г/м<sup>2</sup> в сутки у детей с массой тела более 20 кг, подростков и взрослых.

При недостаточности N-ацетилглутаматсинтетазы (NAGS) не образуется N-ацетилглутамат — активатор карбамоилфосфатсинтетазы. При заболевании назначают препараты, содержащие карглумовую кислоту, в дозе 100–250 мг/кг в сутки. Основным действующим веществом препарата является карбамилглутамат<sup>®</sup>, который является активной формой N-ацетилглутамата.

При нарушениях цикла мочевины аргинин становится незаменимой аминокислотой, поскольку его синтез резко снижен. При недостаточности орнитинтранскарбамилазы и карбамоилфосфатсинтетазы аргинин назначают в дозе 100–170 мг/кг в сутки. Концентрация аргинина в плазме должна составлять 40–120 мкМ/л. При недостаточности орнитинтранскарбамилазы также можно назначать цитруллин.

При цитруллинемии и аргининантарной ацидурии доза аргинина составляет 700 мг/кг в сутки, при этом допустимый уровень аргинина в плазме до 200 мкМ/л. Аргинин назначают перорально или внутривенно капельно.

**Диетотерапия**

Рекомендуется ограничение диетарного белка до 1,25–2,0 г/кг в сутки. Некоторым детям показано дополнительное назначение смеси незаменимых аминокислот. Несколько компаний производят специальные смеси для болезней с нарушением цикла мочевинообразования, например: Dialamine («SHS International Ltd»; компания «Нутриция»); Essential Amino Acid Mix («SHS International Ltd»; компания «Нутриция»).

#### Глава 1. Органические ацидурии и аминокислотнопатии

Проведение перитонеального или гемодиализа показано при клиническом ухудшении на вышеперечисленной терапии и если уровень аммония не снижается. После купирования метаболического криза лечение заболеваний включает ограничение поступления диетарного белка, бензоат или фенилацетат натрия.

Так как цикл мочевины протекает в печени, трансплантация печени может нормализовать метаболические нарушения, но не улучшает уже развившиеся неврологические расстройства. При тяжелых формах нарушений цикла мочевины (недостаточности карбамоилфосфатазы I, орнитинтранскарбамилазной недостаточности) после проведенной трансплантации печени на первом году жизни наблюдаются значительные улучшения состояния больных.

#### Профилактика

Пренатальная диагностика проводится с использованием молекулярно-генетических методов. При недостаточности орнитинтранскарбамилазы необходимо обследование родственников по материнской линии в связи с X-сцепленным рецессивным типом наследования.

#### Прогноз

При неонатальной манифестации заболевания и позднем начале терапии прогноз неблагоприятный. При поздних формах болезни зависит от времени назначения патогенетической терапии, что предупреждает развитие гипераммониемических кризов, снижает степень поражения головного мозга.

#### Глава 1. Органические ацидурии и аминокислотнопатии

##### Гомоцистинурия

MIM #236200. Синоним: недостаточность цистатионин β-синтетазы.

**Гомоцистинурия** — редкое наследственное заболевание, обусловленное нарушением метаболизма серосодержащих аминокислот, что приводит к поражению органа зрения, скелета, патологии сосудов и нервной системы.

#### История вопроса

Заболевание впервые описал С.М.В. Field в 1962 г.

#### Эпидемиология

Гомоцистинурия — редкое наследственное заболевание, частота в популяции составляет 1:58 000–1:344 000 живых новорожденных. После проведения массового скрининга в разных странах выявлено, что частота этого заболевания может достигать 1:20 000–1:65 000 живых новорожденных.

#### Классификация

Различают две формы гомоцистинурии: пиридоксин-зависимую и пиридоксинрезистентную. Пиридоксин-зависимая форма заболевания составляет более половины всех случаев гомоцистинурии.

#### Этиология

Аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями гена, кодирующего фермент цистатионинсинтетазу. Ген цистатионинсинтетазы (CBS) картирован на 21q22.3. В странах Европы частой является мутация Arg369Cys.

#### Патогенез

Нарушение активности фермента приводит к накоплению метионина, гомоцистеина и его производных (гомоцистеина) в биологических жидкостях. Согласно современным представлениям, гомоцистеин повреждает клетки артерий (сосудистую стенку), активируя выброс цитокинов, циклинов и других медиаторов воспаления. Кроме того, гомоцистеин является мощным коагулянтом, что приводит к отложению фибрина и способствует тромбообразованию. Избыток гомоцистеина влияет на синтез коллагеновых швов, что служит одной из причин остеопороза. Витамин B<sub>6</sub> — кофактор цистатионинсинтетазы. Некоторые из мутаций в гене приводят к нарушениям, которые могут быть скорректированы приемом пиридоксина.

#### Клиническая картина

Гомоцистинурия — мультисистемное и клинически разнообразное заболевание. Органами-мишенями при данном заболевании являются орган зрения, костная система, сосудистая система, нервная система.

Реже в патологический процесс вовлекаются кожа, волосы и печень. При классической форме гомоцистинурии дебютные симптомы появляются на первом году жизни. К ним относят миопию, плоскостопие и вальгусную деформацию конечностей. Походка у пациентов нарушена и напоминает походку Чарли Чаплина. В дальнейшем становится очевидной задержка психоречевого и физического развития. Характерным для заболевания является наличие вывиха или подвывиха хрусталика, астигматизм высокой степени, которые обычно возникают к 8–10-летнему возрасту. Реже наблюдаются другие офтальмологические нарушения: косоглазие (24%), катаракта (21%), глаукома (19%), пигментная дегенерация сетчатки (18%), односторонняя потеря зрения (15%). Другими частыми симптомами являются нарушения со стороны костной системы. Фенотип пациентов сходен с синдромом Марфана: высокий рост, длинные конечности, арахнодактилия, кифосколиоз, деформация грудной клетки и конечностей, плоскостопие.

В отличие от синдрома Марфана у больных гомоцистинурией часто наблюдается остеопороз длинных трубчатых костей и позвоночника, утренняя скованность (в среднем уровень IQ составляет 64). В половине случаев наблюдается множественный кариес. У многих пациентов наблюдаются психиатрические проблемы, такие как депрессия, обсессивно-компульсивные, шизофреноподобные расстройства, психозы. Со стороны сердечно-сосудистой системы нередко тромбозы, которые могут служить причиной смерти больных или тяжелой инвалидизации. Цереброваскулярные осложнения встречаются в любом возрасте с пиком манифестации у подростков и взрослых. В 21% случаев развиваются эпилептические приступы. Часто возникают экстрапиримидные расстройства, такие как мышечная дистония. Реже обнаруживают гипопигментацию кожного покрова, сетчатую эритему, телеангиэктазии и панкреатиты.

#### Лабораторная диагностика

Основной метод подтверждения диагноза гомоцистинурии — выявление повышения концентрации гомоцистеина и метионина в крови. Качественный тест с нитропруссидом натрия — очень простой скрининг-тест на присутствие гомоцистеина в моче, однако в ряде случаев это исследование может давать ложноположительные и ложноотрицательные результаты.

#### Лечение

При пиридоксинзависимой форме применяется лечение пиридоксином, оказывающим активизирующее влияние на фермент цистатионинсинтетазу. Рекомендуемая доза пиридоксина 250–500 мг/сут. Всем пациентам для установления формы гомоцистинурии необходимо назначить пиридоксин и после анализа биохимических показателей определить тактику дальнейшего лечения (рис. 1.7).

При пиридоксинрезистентной форме назначается диета со сниженным содержанием метионина, что достигается специальным подбором продуктов, бедных этой аминокислотой. Из пищевого рациона полностью исключают продукты, богатые метионином: мясо, рыбу, яйца, сою. Рекомендуемое количество метионина в сутки составляет от 160 до 900 мг и определяется индивидуально.

Лечебные диетические продукты предлагаются несколькими компаниями, например: XMET Analog; XMET Maxamaid («SHS International Ltd», компания «Нутриция»); XMET Maxamum («SHS International Ltd», компания «Нутриция»); XMET Хомидон («SHS International Ltd», компания «Нутриция»), Нутриген 14/20/40/70 -met (производитель ЗАО «Инфаприм», Россия).

Бетаин (N,N,N-триметилглицин) активирует альтернативный путь метаболизма гомоцистеина и позволяет снизить его уровень в крови за счет превращения гомоцистеина в метионин под действием фермента бетаин-гомоцистеинметилтрансферазы. Cystadane<sup>®</sup> (бетаин, компания «Orphan Europe») назначают в дозе 6 г/сут для

пациентов старше 10 лет, 100 мг/кг в сутки для детей более младшего возраста.

Глава 1. Органические ацидурии и аминокислотопатии

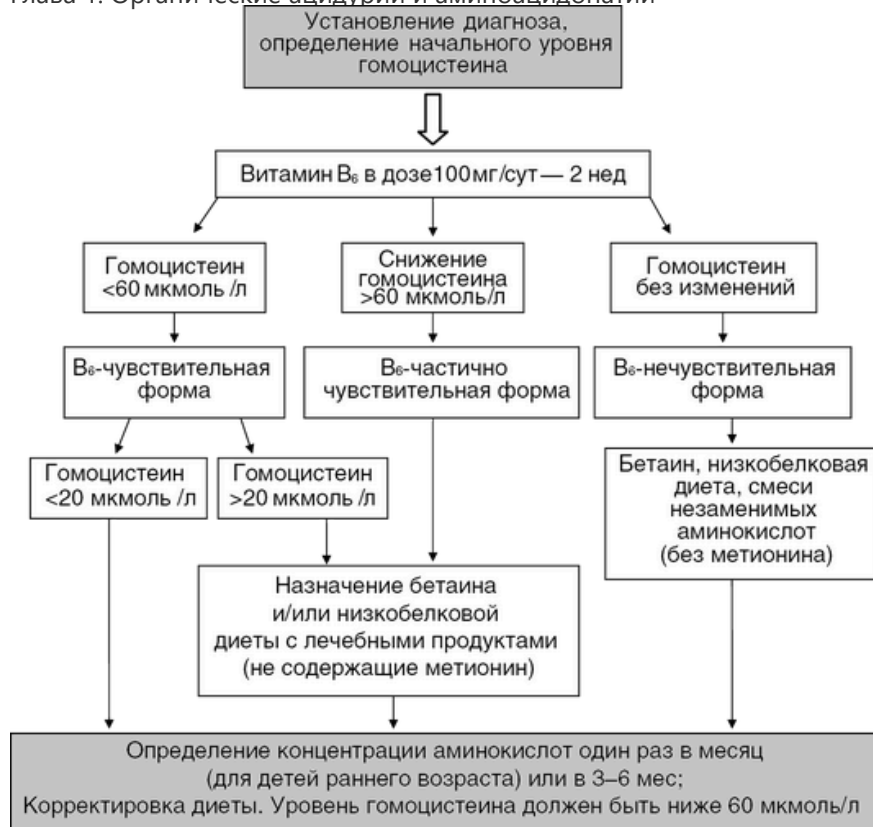


Рис. 1.7. Лечение гомоцистинурии (Blau N. и соавт., 2006)

#### Профилактика

Пренатальная диагностика проводится молекулярно-генетическими методами, если генотип пробанда известен.

#### Прогноз

При пиридоксинзависимой форме прогноз благоприятный. При пиридоксинрезистентной — зависит от сроков установления диагноза, тактики ведения пациента и осложнений основного заболевания.

Глава 1. Органические ацидурии и аминокислотопатии

#### Список литературы

1. Краснополская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ: Справочное пособие для врачей. М.: Фохат, 2005. 364 с.
2. Темин П.А., Казанцева Л.З. Наследственные нарушения нервно-психического развития у детей. М.: Медицина, 2001. С. 432.
3. Феничел Джеральд М. Педиатрическая неврология. Основы клинической диагностики / Пер. с англ. Н.Н. Заваденко, С.А. Мальмберга, О.А. Пылаевой. М.: Медицина, 2004. С. 485.
4. Aicardi J. Diseases of the Nervous System in Childhood. 2nd Edition. 1998. 897 p.
5. Batshaw M.L., MacArthur R.B., Tuchman M. et al. Alternative pathway therapy for urea cycle disorders: twenty years later // J. Pediatr. 2001. Vol. 138 (1 Suppl). S46–S54, discussion S-5.
6. Baulny H.O., Benoist de J.F., Rigal O. et al. Methylmalonic and propionic acidaemias: management and outcome // J. Inher. Metab. Dis. 2005. Vol. 28, N 3. P. 415–423.
7. Baumgartner M.R., Horster F., Dionisi-Vici C. et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia, Orphan // J. Rare Dis. 2014. Vol. 9. P. 130.
8. Blau N., Hoffmann G.F., Joe J.L. et al. The Physician's Guide to the Treatment and Follow-up of Metabolic Disease — Springer-Verlag Berlin — Heidelberg. 2006. Springer-Verlag. 405 p.
9. Brandt N.J. Symptoms and Signs in Organic Acidurias // J. Inher. Metab. Dis. 1984. Vol. 7. P. 23–27.
10. Brismar J., Ozand P.T. CT and MR of the brain in glutaric acidemia type I: a review of 59 published cases and a report of 5 new patients // AJNR Am. J. Neuroradiol. 1995. Vol. 16. P. 675–683.
11. Daire J. A.A., Renaldo F. et al. Enlargement of the Optic Chiasm: A Novel Imaging Finding in Glutaric Aciduria Type 1 // Am. J. Neuroradiol. 2021 Sep. Vol. 42, N 9. P. 1722–1726. doi: 10.3174/ajnr.A7199. Epub 2021 Jul 8.
12. Filipowicz H.R., Ernst S.L., Ashurst C.L. et al. Metabolic changes associated with hyperammonemia in patients with propionic acidemia // Mol. Genet. Metab. 2006. Vol. 88. N 2. P. 123–130.
13. Hoffmann G.F., Gibson K.M., Nyhan W.L. et al. Neurological manifestations of organic acid disorders // Eur. J. Pediatr. 1994. Vol. 153. P. 94–100.
14. Ierardi-Curto L., Kaplan P., Saitta S. et al. The glutamine paradox in a neonate with propionic acidemia and severe hyperammonemia // J. Inher. Metab. Dis. 2000. Vol. 23, N 1. P. 85–86.

5. Kolker S., Valayannopoulos V., Burlina A.B. et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 2: the evolving clinical phenotype // J. Inherit. Metab. Dis. 2015. Vol. 38, N 6. P. 1059–1074.
6. Maines E., Catesini G., Boenzi S. et al. Plasma methylcitric acid and its correlations with other disease biomarkers: the impact in the follow up of patients with propionic and methylmalonic academia // J. Inherit. Metab. Dis. 2020. Vol. 43. P. 1173–1185. <https://doi.org/10.1002/jimd.12287>.
7. Manoli I., Sysol J.R., Epping M.W. et al. FGF21 underlies a hormetic response to metabolic stress in methylmalonic academia // JCI Insight. 2018. Vol. 3. N 23. e124351. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.124351>.
8. Menkes J.H. Textbook of Child Neurology. 3rd Ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1985. 827 p.
9. Molema F., Jacobs E.H., Onkenhout W. et al. Fibroblast growth factor 21 as a biomarker for long-term complications in organic acidemias // J. Inherit. Metab. Dis. 2018. Vol. 41, N 6. P. 1179–1187. <https://doi.org/10.1007/s10545-018-0244-6>.
10. Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D. The Metabolic Basis of Inherited Disease. New-York: McGraw-Hill (pub.) (8th ed.), 2001. 6338 p.
1. Zwickler T., Haege G., Riderer A. et al. Metabolic decompensation in methylmalonic aciduria: which biochemical parameters are discriminative? // J. Inherit. Metab. Dis. 2012. Vol. 35. N 5. P. 797–806. <https://doi.org/10.1007/s10545-011-9426-1>.
2. Zwickler T., Riderer A., Haege G. et al. Usefulness of biochemical parameters in decisionmaking on the start of emergency treatment in patients with propionic academia // J. Inherit. Metab. Dis. 2014. Vol. 37. N 1. P. 31–37. <https://doi.org/10.1007/s10545-013-9621-3>.

## Глава 2. Митохондриальные заболевания

### История вопроса

В 1962 г. R. Luft с коллегами впервые описали двух сестер с нетиреоидным гиперметаболизмом и «потерей сопряжения» между окислением и фосфорилированием в митохондриях мышечной ткани (болезнь Люфта). С этого момента открыто большое число разнообразных митохондриальных заболеваний. Для болезней из этой группы описаны все типы наследования, в том числе для ряда форм уникальный — митохондриальный, или цитоплазматический тип наследования. Митохондриальная медицина — одно из самых активно развивающихся направлений медицинской генетики в последние годы. Число заболеваний из этой группы увеличивается с каждым годом, появляются данные о новых механизмах патогенеза, разрабатываются подходы к лечению и диагностике.

### Эпидемиология

Суммарная частота митохондриальных болезней по разным оценкам составляет 1:5 000–1:10 000 живых новорожденных.

### Классификация, этиология и патогенез

В митохондриях, крупных органеллах клетки, протекает огромное число разнообразных биохимических процессов, множество из них направлено на выработку биохимической энергии:  $\beta$ -окисление жирных кислот, включающее карнитиновый цикл, метаболизм пирувата и цикл трикарбоновых кислот, окислительное фосфорилирование, включающее дыхательную цепь митохондрий и сопряжение между окислением/фосфорилированием, и др. Наследственные нарушения описаны для каждого из этих биохимических процессов. Однако термином «митохондриальные заболевания» принято обозначать только состояния, связанные с нарушениями дыхательной цепи митохондрий (болезни дыхательной цепи митохондрий).

Болезни дыхательной цепи митохондрий (БДЦМ) обусловлены нарушениями пяти ферментных комплексов дыхательной цепи митохондрий (КДЦМ), которые обеспечивают заключительный этап клеточного дыхания и синтез аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ). В состав КДЦМ входит более 80 различных полипептидов, подавляющее большинство которых кодируется ядерной ДНК (ядДНК). Митохондриальная ДНК (мтДНК) человека кодирует 13 субъединиц КДЦМ, а также РНК (тРНК, рРНК), необходимые для синтеза белка в митохондриях. Митохондриальная дыхательная цепь локализована на внутренней митохондриальной мембране. Каждый из пяти мультимерных ферментных комплексов включает ряд полипептидных компонентов:

НАД $\times$ Н: убинон-оксидоредуктаза (комплекс I);  
 сукцинат: убинон-оксидоредуктаза (комплекс II);  
 убинол: ферроцитохром с оксидоредуктазой (комплекс III);  
 цитохром с оксидазой (комплекс IV);  
 АТФ-синтазу (комплекс V).

I–IV комплексы вовлечены в электронный транспорт, тогда как V комплекс катализирует синтез АТФ. В дополнение два малых переносчика электронов — убинон (коэнзим Q, CoQ) и цитохром C — вовлечены в процесс транспорта электронов. По мере того как богатые энергией электроны через ряд последовательных носителей транспортируются в дыхательную цепь, освобожденная энергия используется для накачки протонов через внутреннюю мембрану со стороны матрикса в межмембранное пространство и к внешней митохондриальной мембране. Образующийся электрохимический протонный градиент используется, чтобы генерировать АТФ через действие комплекса V (рис. 2.1).

В основе одной из классификаций митохондриальных болезней лежит этиологический, т.е. молекулярно-генетический принцип.

#### Комплексы дыхательной цепи митохондрий

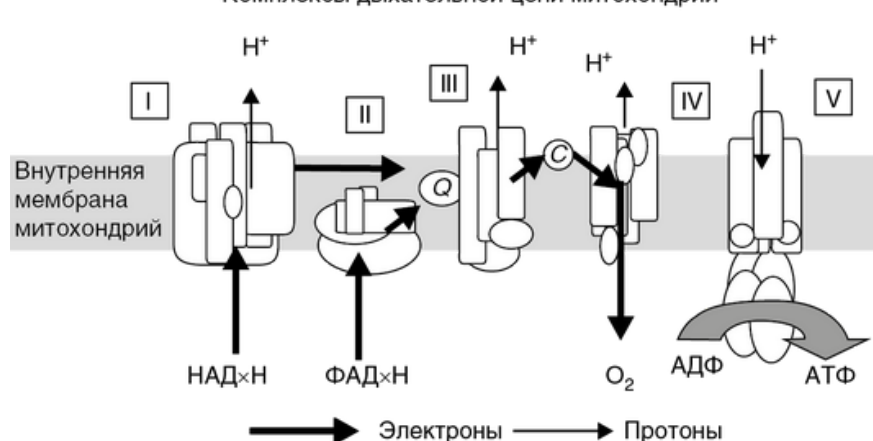


Рис. 2.1. Дыхательная цепь митохондрий. Римскими цифрами (I–V) обозначены комплексы дыхательной цепи митохондрий. C — цитохром C; Q — коэнзим Q

### Молекулярно-генетическая классификация митохондриальных болезней

**I. Дефекты митохондриальной ДНК.**

1. Точечные мутации.
2. Единичные делеции.
3. Дупликации или дупликации/делеции.

**II. Дефекты ядерной ДНК.**

1. Дефекты в генах яДНК, кодирующих КДЦМ.
2. Дефекты в генах яДНК, ответственных за сборку КДЦМ.

**III. Дефекты митохондриальной ДНК, вызванные нарушениями яДНК.**

1. Тканеспецифичные делеции и дупликации мтДНК.
2. Истощение мтДНК.

Заболевания, связанные с мутациями в ядерных генах, наследуются по таким же принципам, как и другие митохондриальные болезни. Болезни, обусловленные мутациями мтДНК, имеют свои особенности клинических проявлений, наследования и диагностики, которые связаны с уникальными свойствами мтДНК.

**Гетероплазмия и пороговый эффект**

Каждая соматическая клетка содержит от нескольких сотен до тысяч копий мтДНК. Количество мтДНК в клетке зависит от типа клетки, уровня их энергетического метаболизма. В процессе клеточного деления молекулы мтДНК случайным образом распределяются по дочерним клеткам. В нормальных тканях все копии мтДНК, как правило, одинаковы (гомоплазмия). Патогенные мутации мтДНК могут затронуть несколько копий мтДНК в клетке, создавая смесь нормальных и мутантных копий мтДНК (гетероплазмия). Клинический фенотип заболеваний (в частности, заболеваний, обусловленных точечными мутациями) главным образом зависит от соотношения нормальных и мутантных копий мтДНК в различных тканях. В зависимости от энергетических потребностей конкретной клетки уровень гетероплазмии, необходимый для фенотипического проявления мутации, различен (так называемый пороговый эффект).

**Митотическая сегрегация**

В результате клеточного деления могут измениться пропорции мутантной мтДНК в дочерних клетках и, соответственно, может измениться клиническая картина заболевания. Этот феномен, называемый митотической сегрегацией, объясняет, почему у некоторых пациентов с митохондриальными заболеваниями с возрастом может меняться клинический фенотип.

**Глава 2. Митохондриальные заболевания****Материнский тип наследования**

мтДНК наследуется по материнской линии. Яйцеклетка содержит сотни митохондрий, в то время как сперматозоид содержит 5–10 митохондрий. Все описанные патогенные мутации мтДНК были унаследованы от матери.

Вследствие того что скорость мутирования мтДНК во много раз выше скорости мутирования ядерного генома, в подавляющем большинстве случаев причиной дефектов системы окислительного фосфорилирования являются мутации мтДНК.

**Клиническая картина**

Клинические фенотипы данной группы заболеваний весьма разнообразны. БДЦМ могут дебютировать в любом возрасте — от первых дней жизни до 70 лет и проявляться патологией практически любой системы органов. Наиболее часто поражаются мышечная, нервная и эндокринная системы, что отражает закономерность в потребности тканей в энергии окислительного фосфорилирования. Характерное сочетание клинических симптомов и их связь с определенными мутациями мтДНК позволяет выделить несколько синдромов БДЦМ (табл. 2.1).

**Таблица 2.1. Основные синдромы БДЦМ**

<b>Синдромы БДЦМ</b>	<b>MIM</b>	<b>Расшифровка названия</b>	<b>Наиболее частые мутации мтДНК</b>	<b>Мутации яДНК</b>
MELAS	#540000	Митохондриальная энцефаломиопатия, лактацидоз, инсультоподобные приступы	A3243G T3271C G13513A	—
MERRF	#545000	Миоклонус-эпилепсия, наличие «рваных» красных волокон в мышечном биоптате	A8344G A8356G	—
LHON	#535000	Нейропатия зрительных нервов Лебера	G3460A G11778A T14484C	DNAJC30, MCAT NDUFS2, NDUFA12
KSS	#530000	Синдром Кернса–Сейра	Делеции	—
CPEO	Разные	Прогрессирующая наружная офтальмоплегия	Делеции	+
LS	#256000	Синдром Ли, болезнь Ли	A3243G, T8993C/G	+
NARP	#551500	Невропатия, атаксия, пигментная дегенерация сетчатки	T8993C/G	—

Эти клинические синдромы могут в значительной мере перекрываться друг с другом, представлять комбинацию из двух и даже трех клинических фенотипов (MELAS/KSS, MELAS/MERRF, MELAS/LHON/LS). Некоторые из них, по мере прогрессирования болезни, могут переходить один в другой.

Основная проблема врача, сталкивающегося с диагностикой БДЦМ, заключается в том, что полные симптомокомплексы MELAS, MERRF, NARP, синдром Ли нечасто формируются у пораженных членов родословной. Большинство пациентов с мутациями мтДНК имеют различные несиндромные комбинации симптомов и признаков. Пораженные родственники больных по материнской линии могут быть практически бессимптомны или иметь клинически легкую симптоматику в виде задержки роста, тугоухости или мигреноподобных головных болей. Клиническая характеристика различных форм митохондриальных болезней приведена ниже.

**Диагностика****Биохимическая диагностика**

При нарушении окислительного фосфорилирования происходит изменение окислительно-восстановительного статуса цитоплазмы клетки и митохондрий. Концентрация лактата повышается, поскольку при аэробном окислении глюкозы метаболическая энергия запасается клеткой в виде лактата. Синтез кетонных тел у больных БДЦМ увеличивается после приема пищи благодаря направлению ацетил-KoA на кетогенез в результате нарушения работы цикла Кребса. Таким образом, при расстройстве окислительного фосфорилирования происходит увеличение двух основных параметров — лактата и кетонных тел, поэтому один из этапов обследования должен включать определение концентрации этих метаболитов в крови до и после пищевой нагрузки. Для подтверждения диагноза также проводят определение активности комплексов дыхательной цепи митохондрий в мышечном биоптате, лейкоцитах или ККФ.

**Морфологические изменения**



Одним из первых маркеров, обнаруженных при митохондриальных миопатиях, были морфологические изменения — так называемые волокна с «рваными» красными краями (RRF), выявляемые в мышечных биоптатах больных. Волокнам была свойственна специфическая структура, определяемая при окраске по Гомори в модификации этих авторов (Гомори-трихром). При электронной микроскопии было показано, что образование RRF обусловлено очаговыми скоплениями пролиферирующих генетически аномальных митохондрий (гигантских митохондрий с дезорганизованными кристами и митохондрий с аномальными паракристаллическими или осмиофильными включениями). Очаги пролиферации расположены под сарколеммой, между миофибриллами, не затрагивая волокна. При достижении RRF определенного количественного порога он признается показателем повреждения мтДНК.

Глава 2. Митохондриальные заболевания

Присутствие RRF в мышечном биоптате больного с миопатией или мультисистемной патологией служит показателем митохондриальной природы заболевания. Однако RRF не являются высокоспецифичными и при некоторых формах и стадиях болезни могут отсутствовать.

Более убедительным методом диагностики служит гистохимическое определение активности митохондриальных ферментов. При этом степень выраженности морфологических и гистохимических изменений не всегда однозначно соответствует тяжести клинических проявлений.

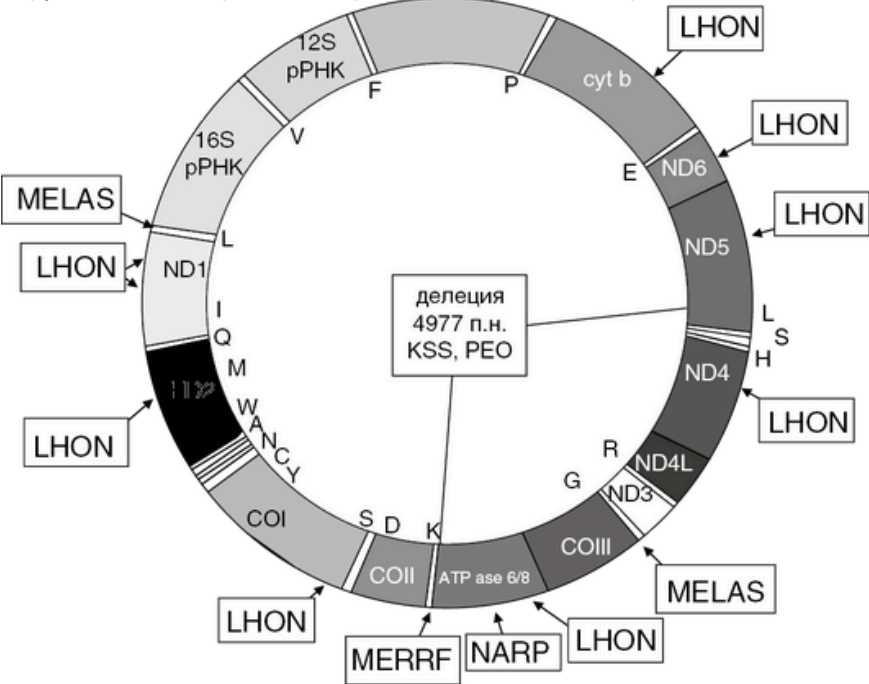
**Молекулярно-генетические критерии**

Митохондриальная ДНК человека — двухцепочечная кольцевая молекула, состоящая из 16 569 пар нуклеотидов и кодирующая 13 субъединиц комплексов дыхательной цепи митохондрий, 2 рибосомные РНК (рРНК) и 22 транспортных РНК (тРНК). К настоящему времени обнаружено около 120 различных точковых мутаций мтДНК и более 200 крупных перестроек. Неравномерное распределение мутантной мтДНК по различным тканям, наличие возрастзависимых мутаций мтДНК, а также многочисленные полиморфные варианты мтДНК затрудняют молекулярно-генетическую диагностику этой группы заболеваний (рис. 2.2). Число ядерных генов, мутаций в которых приводят к БДЦМ, неуклонно растет, а обусловленные ими заболевания характеризуются таким клиническим разнообразием, что трудно определить, в каких генах искать мутации у конкретного больного.

**Лечение**

При обосновании тактики лечения митохондриальных болезней необходимо учитывать мультисистемный характер патологии, что требует назначения терапии, направленной на коррекцию нарушений витальных функций у больных в острых, угрожающих жизни состояниях (лактатацидоз, кома, инсультоподобные состояния, судороги, дыхательная недостаточность).

Для выведения больных из острых состояний применяют методы интенсивной терапии и реанимации (внутривенное введение содовых растворов средств, улучшающих микроциркуляцию антиоксидантов). Для коррекции различных нарушений (эндокринных, сердечно-сосудистых и др.) назначают симптоматическую терапию.



**Рис. 2.2. Митохондриальная ДНК человека**

Начиная с 1980-х гг., широко применяют метаболические подходы к лечению расстройств окислительного фосфорилирования. При этом назначают следующий набор препаратов, являющихся естественными кофакторами различных комплексов дыхательной цепи: коэнзим Q10, филлохинон (витамин K), аскорбат, сукцинат, тиамин, рибофлавин, витамин E, а также препараты, улучшающие метаболизм мышц, — левокарнитин и никотинамид. Все витаминные препараты назначают в очень высоких дозировках, как при витаминзависимых состояниях. В настоящее время не разработано единого протокола по лечению митохондриальных заболеваний. Применяют различные метаболические препараты и несколько схем лечения. В табл. 2.2 представлены данные по N. Blau и др. (2006 г.). Как правило, при отсутствии эффекта от проводимой метаболической терапии решается вопрос о ее прекращении.

Таблица 2.2. Лечение митохондриальных заболеваний			
Заболевание	Препарат	Рекомендуемая доза	Режим дозирования
Недостаточность пируватдегидрогеназного комплекса	Дихлорацетат	15–200 мг/кг в сутки	2–3
	Витамин B <sub>1</sub>	50–500 мг/сут	2–3
	α-Липоевая кислота	5–50 мг/сут	2–3
	Кетогенная диета	60–80% жиров	
Недостаточность комплекса II	Коэнзим Q10	4–5 мг/кг в сутки	2
	Витамин E	100–300 мг/сут	2
	Дихлорацетат	15–200 мг/кг в сутки	2–3
Недостаточность комплекса I			

	Менадион (витамин К <sub>3</sub> )	1,1–1,5 мг/кг в сутки	2–3
	Рибофлавин (витамин В <sub>2</sub> )	3–20 мг/кг в сутки	3–4
	Никотинамид	50 мг/кг в сутки	3–4
	Кетогенная диета	60–80% жиров	
Недостаточность коэнзима Q	Коэнзим Q <sub>10</sub>	4–5 мг/кг в сутки	2
	Идебенон	5–15 мг/кг в сутки	2
Недостаточность комплекса III	Менадион (витамин К <sub>3</sub> )	1,1–1,5 мг/кг в сутки	2
	Витамин С	50–60 мг/кг в сутки	2
Недостаточность комплекса IV	Дихлорацетат	15–200 мг/кг в сутки	2–3
Синдром Кернса–Сейера, CPEO, MELAS, NARP	Креатин моногидрат	4–10 г/сут 0,1–0,3 мг/кг в сутки	2
Атаксия Фридрейха	Селен	100 мкг/день	
	Идебенон	5–15 мг/кг в сутки	2

## Глава 2. Митохондриальные заболевания

### Профилактика

Пренатальная диагностика проводится при заболеваниях, связанных с мутациями ядерных генов. Проведение дородовой диагностики синдромов, обусловленных мутациями мтДНК, осложняется феноменом гетероплазмии и неравномерного распределения мутантной мтДНК по разным тканям.

### Прогноз

Для большинства форм заболеваний прогноз неблагоприятный, продолжительность жизни различна и зависит от формы заболевания.

Ниже приведены описания наиболее распространенных форм митохондриальных заболеваний.

## Глава 2. Митохондриальные заболевания

### Митохондриальные заболевания, обусловленные точковыми мутациями мтДНК

Известно несколько клинических симптомокомплексов, связанных с точковыми мутациями мтДНК. Названия синдромов — акроним основных клинических составляющих. Это синдромы LHON (наследственная оптическая нейропатия Лебера), NARP (невропатия, атаксия, пигментная дегенерация сетчатки), MELAS (митохондриальная энцефаломиопатия, лактатацидоз, инсультоподобные состояния), MERRF (миоклонус-эпилепсия, наличие волокон с «рваными» красными краями в мышечном биоптате). Синдромы Ли и CPEO (прогрессирующая наружная офтальмоплегия) являются генетически гетерогенными заболеваниями и могут быть связаны с мутациями как ядерных, так и митохондриальных генов. Поскольку мутация яДНК при синдроме Ли и CPEO встречается чаще, клинические проявления этих болезней подробно описаны в разделе, посвященном мутациям ядерного генома.

## Глава 2. Митохондриальные заболевания

### Синдром LHON

MIM #535000. Синонимы: наследственная оптическая нейропатия Лебера.

Синдром LHON — наследственное заболевание, обусловленное мутациями мтДНК и характеризующееся острой или подострой безболезненной потерей центрального зрения, вызванной тяжелым, обычно двусторонним поражением зрительного нерва.

### История вопроса

Заболевание атрофия зрительных нервов Лебера (АЗНЛ) получило название по имени немецкого офтальмолога Теодора Лебера (Theodore Leber, 1840–1917 гг.), который в 1871 г. в своей работе описал четыре семьи с атрофией зрительных нервов, манифестировавшей во взрослом возрасте. Две из этих четырех семей имели четкие признаки наследственной природы заболевания. Также Лебер отметил, что мужчины болеют чаще, чем женщины. У большинства больных клинические проявления ограничиваются поражением зрительного нерва.

### Эпидемиология

На северо-западе Англии частота LHON в популяции составляет 1:31 000, в Голландии — 1:39 000, в Финляндии — 1:50 000.

### Этиология

Для заболевания характерен материнский тип наследования. Почти 50% всех случаев являются семейными, а в 14% наблюдается гетероплазмия у родственников по материнской линии. В больших родословных поражены от 80 до 90% мужчин и от 8 до 32% женщин.

Описано около 20 точковых мутаций мтДНК, ассоциирующихся с LHON. В подавляющем большинстве случаев (90–95%) причиной LHON является одна из трех мутаций: m.11778G>A в гене MT-ND4, m.3460G>A в гене MT-ND1 и m.14484T>C в гене MT-ND6. Существует еще 16 более редких мутаций, которые признаны первичными для LHON (согласно Международной базе мутаций митохондриальной ДНК Mitomap).

<http://www.mitomap.org/bin/view.pl/MITOMAP/MutationsLHON>.

Практически каждый год открывают новые мутации мтДНК, которые получают статус кандидатных. Признание кандидатных мутаций первичными происходит только после того, как они будут обнаружены в двух и более независимых семьях с проявлениями LHON, а также после проведения биохимических исследований на клеточных культурах пациентов для подтверждения дефекта дыхательной цепи митохондрий. Также в последние годы было открыто несколько ядерных генов, мутации в которых приводят к LHON — DNAJC30, MCAT, NDUFS2, NDUFA12, которые являются причиной аутосомно-рецессивной формы заболевания. Наиболее часто из них встречаются мутации в гене DNAJC30.

### Патогенез

Нарушения при LHON ограничиваются преимущественно ганглиозными клетками сетчатки с сохраненным пигментным эпителием и слоем фоторецепторов. Выявляют аксональную дегенерацию, демиелинизацию и атрофию зрительного пути: от зрительного нерва до латеральных колленчатых тел. Показано, что при болезни происходит ухудшение транспорта глутамата с нарушением работы митохондрий, что приводит к гибели и апоптозу ганглиозных клеток сетчатки. Однако избирательное повреждение отдельных волокон сетчатки пока до конца не изучено.

### Клиническая картина

Заболевание характеризуется острой или подострой безболезненной потерей зрения, вызванной двусторонней атрофией зрительного нерва. Возраст начала заболевания — от 8 до 60 лет, но обычно на третьем десятилетии жизни. Как правило, в начале заболевания снижается острота зрения на один глаз, затем через небольшой промежуток времени (в среднем 6–8 нед) присоединяются изменения второго зрительного нерва. Боли при движении глазных яблок не характерны для данного синдрома и чаще встречаются при остром неврите зрительного нерва.



У большинства больных клинические проявления ограничиваются патологией зрительного нерва. Но в некоторых родословных атрофия зрительных нервов сочетается с симптомами, присущими митохондриальным болезням (нарушение сердечной проводимости, экстрапиримидные нарушения, судороги, сахарный диабет). Те или иные неврологические симптомы отмечены у 45–60% лиц с LHON. Один из относительно часто встречающихся симптомов — тремор. Он встречается у 20% больных.

Дифференциальная диагностика LHON должна проводиться с юношескими и поздними формами наследственно-дегенеративных болезней ЦНС и рассеянным склерозом.

#### Диагностика

При синдроме LHON ДНК-диагностика служит единственным надежным методом, поскольку в отличие от ряда других митохондриальных заболеваний LHON не имеет морфологических и биохимических маркеров.

#### Лечение

В настоящее время специфического лечения для LHON не разработано, проводится симптоматическая терапия. Всем больным проводится нейротрофическая, метаболическая терапия, как и при всех митохондриальных заболеваниях. Хороший эффект был зарегистрирован при назначении идебенона в сочетании с витамином B<sub>12</sub> и аскорбиновой кислотой. На стадиях разработки находится генотерапия.

#### Профилактика

Проведение пренатальной диагностики представляет определенные трудности в связи с феноменом гетероплазмы.

#### Прогноз

Зрительный прогноз у большинства пациентов неблагоприятен, итоговая острота зрения варьирует от 0,1 до движения руки у лица. Острота зрения у некоторых пациентов может частично восстанавливаться, что определяется главным образом типом мутации.

#### Глава 2. Митохондриальные заболевания

##### Синдром NARP

MIM #551500. Синонимы: невропатия, атаксия, пигментная дегенерация сетчатки.

**Синдром NARP** — редкое наследственное заболевание, обусловленное мутацией гена, кодирующей митохондриальную АТФазу и характеризующейся слабостью мышц преимущественно проксимальных отделов конечностей, сенсорной невропатией, атаксией, пигментной дегенерацией сетчатки.

#### История вопроса

Впервые синдром NARP был описан I. Holt и др. в 1990 г. Заболевание характеризовалось мышечной слабостью преимущественно проксимальных отделов конечностей, сенсорной невропатией, эпилептическими приступами, снижением интеллекта. Другими частыми симптомами являлись задержка роста, нейросенсорная тугоухость, прогрессирующая наружная офтальмоплегия, нарушения ритма сердца. Пигментная дегенерация сетчатки в некоторых случаях являлась единственным симптомом болезни.

#### Эпидемиология

На сегодняшний день нет точных данных о распространенности синдрома NARP, согласно опубликованным данным, он встречается намного реже, чем синдром Ли.

#### Этиология

Для заболевания характерен материнский тип наследования. В подавляющем большинстве случаев заболевание обусловлено мутациями m. 8993 T>C или m. 8993 T>G в гене АТФазы 6 мтДНК.

#### Патогенез

Клиническая манифестация наступает при превышении 70% уровня содержания мутантной мтДНК в цитоплазме лейкоцитов, тромбоцитов и миобластов. При 90% уровне содержания мутантной мтДНК наблюдается болезнь Ли. Причинами неполной экспрессии заболевания у родственников по материнской линии являются феномен гетероплазмы и пороговая экспрессия клинического фенотипа. При данном синдроме синтез АТФ нарушается вследствие недостаточности V КДЦМ.

#### Клиническая картина

Заболевание манифестирует, как правило, в детском возрасте, но иногда и гораздо позже — на втором десятилетии жизни. Ведущими клиническими симптомами заболевания являются мышечная слабость, атаксия, пигментная дегенерация сетчатки по типу «соль с перцем» или макулодистрофия.

Другими частыми симптомами болезни являются полиневропатия, эпилептические приступы и нарушение интеллекта.

Наиболее тяжелые проявления болезни коррелируют со степенью гетероплазмы в крови. Если мутантная ДНК составляет более 90%, то развивается наиболее тяжелая клиническая симптоматика, соответствующая синдрому Ли, от 70–90% — синдром NARP, менее 70% — проявления могут ограничиваться пигментной дегенерацией сетчатки.

#### Диагностика

Лактатацидоз, основной биохимический маркер БДЦМ, в отличие от многих других синдромов, обусловленных точковыми мутациями мтДНК, не является постоянным симптомом синдрома NARP.

В мышечном биоптате редко обнаруживают феномен RRF. При ЭНМГ регистрируют признаки периферической сенсорной и/или сенсомоторной полиневропатии. При электроретинографии (ЭРТ) часто выявляют дисфункцию палочек сетчатки. В ряде случаев при МРТ головного мозга обнаруживают атрофию мозжечка и коры головного мозга, в наиболее тяжелых случаях — некрозы в области базальных ганглиев. При МР-спектроскопии выявляют повышение лактата. Проводится ДНК-диагностика для выявления наиболее частых мутаций мтДНК, характерных для данного синдрома.

#### Лечение

К настоящему времени специфического лечения синдрома NARP не разработано, проводится симптоматическая терапия. Всем больным показана нейротрофическая, метаболическая терапия, как и при всех митохондриальных заболеваниях (см. табл. 2.2).

#### Профилактика

Проведение пренатальной диагностики представляет определенные трудности в связи с феноменом гетероплазмы.

#### Прогноз

У многих пациентов с синдромом NARP длительное время состояние сохраняется стабильным, но могут возникать его ухудшения на фоне инфекционных заболеваний.

#### Глава 2. Митохондриальные заболевания

##### Синдром MERRF

MIM #545000. Синонимы: миоклонус-эпилепсия, наличие «рваных» красных волокон в мышечном биоптате.

#### История вопроса

Синдром впервые был описан в 1973 г. Р. Tsaris и др., которые обнаружили ассоциацию между прогрессирующей миоклонус-эпилепсией и волокнами с «рваными» красными краями в мышечном биоптате. Несколько позже N. Fukuhara и др. предложили назвать данный синдром как акроним от основных клинических составляющих — MERRF.

### Эпидемиология

Одно из наиболее хорошо известных митохондриальных заболеваний с преимущественным поражением центральной нервной системы. Распространенность синдрома MERRF, обусловленного мутацией m. 8344A>G, среди взрослой популяции в Финляндии составляет 1,5:100 000, на севере Англии — 0,25:100 000 и 0,25:100 000 среди детского населения на западе Швеции.

### Этиология

Для заболевания характерен материнский тип наследования. Точковая замена m. 8344A>G в гене тРНК лизина встречается у большинства больных, реже — точковая замена m. 8356T>C в том же гене мтДНК.

### Патогенез

Молекулярные механизмы патогенеза синдрома определяются нарушением белкового синтеза в митохондриях из-за мутации в гене тРНК. Причинами неполной экспрессии заболевания у пораженных родственников по материнской линии могут быть феномен гетероплазмы и пороговая экспрессия клинического фенотипа. Поражение мышечной ткани сопровождается гиперпролиферацией митохондрий (под сарколеммой и менее заметно между миофибриллами), морфологическим маркером которой являются миофибриллы с «рваными» красными краями, выявляемые при окраске по Гомори трихром.

### Клиническая картина

Возраст начала заболевания колеблется в очень широких пределах — от юношеского до пятого десятилетия жизни. Ранний возраст начала коррелирует с тяжестью клинических проявлений. Клинический фенотип часто представлен неполными клиническими формами и характеризуется выраженным внутрисемейным клиническим полиморфизмом. Симптоматический комплекс включает различные виды эпилептических приступов (миоклонические, генерализованные, тонико-клонические, атонические и другие), мозжечковую атаксию, прогрессирующую мышечную слабость. Миоклонии обычно провоцируются звуковыми раздражителями и фотостимуляцией. Частыми симптомами являются нейросенсорная тугоухость, полиневропатический синдром, снижение интеллекта, атрофия зрительных нервов, спастические парезы/параличи и липомы. Пигментная дегенерация сетчатки, хронический панкреатит и сахарный диабет встречаются редко. Клиническая картина заболевания у пораженных родственников по материнской линии может варьировать от практически бессимптомной до мягко выраженной (включать только нейросенсорную тугоухость и задержку роста).

### Диагностика

У всех пациентов с синдромом MERRF выявляют повышение лактата и пирувата в крови и ЦСЖ, как в покое, так и после физической нагрузки. В ЦСЖ обнаруживают повышение белка, но не более 100 мг/дл. При КЭЭГ обычно регистрируют различную эпилептиформную активность. При ЭНМГ — выявляют первично-мышечные нарушения и/или признаки смешанной полиневропатии. У многих пациентов при МРТ головного мозга визуализируют атрофию головного мозга и кальцификацию базальных ганглиев. У всех пациентов при исследовании мышечного биоптата обнаруживают феномен RRF.

Проводится ДНК-диагностика для выявления наиболее частых мутаций мтДНК, характерных для данного синдрома.

### Лечение

В настоящее время специфического лечения синдрома MERRF не разработано, проводится симптоматическая терапия. Всем больным проводится нейротрофическая, метаболическая терапия, как и при всех митохондриальных заболеваниях (см. табл. 2.2).

### Профилактика

Проведение пренатальной диагностики представляет определенные трудности в связи с феноменом гетероплазмы.

### Прогноз

Прогноз по заболеванию различный: от легких до тяжелых форм.

Глава 2. Митохондриальные заболевания

### Синдром MELAS

MIM #540000. Синонимы: митохондриальная энцефаломиопатия, лактатацидоз, инсультоподобные состояния.

### История вопроса

В 1975 г. Y. Schapira и др. впервые описали синдром, при котором наблюдались инсультоподобные эпизоды, высокий уровень лактата и волокна с «рваными» красными краями. Акроним MELAS был предложен S.G. Pavlakis для обозначения состояния, которое включало инсультоподобные эпизоды, возникающие до 40 лет, и энцефалопатию, характеризующуюся судорогами и деменцией, лактатацидозом и/или наличием RRF.

### Эпидемиология

Точная частота заболевания неизвестна. В литературе имеются единичные данные о частоте заболевания. На севере Финляндии частота мутации A3243G составляет 16,3:100 000.

### Этиология

У большинства пациентов (80%) синдром MELAS обусловлен точковой заменой m. 3243A>G в гене тРНК лейцина (UUR), 7,5% — точковой заменой m. 3271T>C, еще реже — заменой m. 3252A>G в том же гене мтДНК и точковой мутацией в гене COXIII. Мигрень с инсультоподобными состояниями может быть обусловлена делециями мтДНК.

### Патогенез

Мутации мтДНК, контролирующих дыхательную цепь митохондрий, сопровождаются нарушением процессов окислительного фосфорилирования — важнейшего источника энергии для метаболических процессов в клетке. Точковые мутации мтДНК, затрагивающие функцию тРНК, поражают синтез практически всех белков, кодируемых мтДНК, приводя к их сочетанной недостаточности. При мутациях мтДНК чаще всего наблюдается сочетанная ферментная недостаточность (например, комплексов I+III+IV). Такая недостаточность различна, но всегда частичная, иногда граничит с нормой.

### Клиническая картина

Синдром MELAS, как правило, дебютирует в возрасте от 5 до 35 лет. Заболевание манифестирует либо инсультоподобными состояниями (кортикальный или субкортикальный инфаркт), либо злокачественной мигренью. Инсультоподобные состояния чаще всего развиваются в возрасте 5–15 лет. Типичная локализация очагов, выявляемая при проведении КТ/МРТ головного мозга, — височная, теменная или затылочная область (рис. 2.3). В большинстве случаев они сопровождаются гемипарезами и гемипарезией и имеют тенденцию к быстрому восстановлению при выраженном рекуррентном характере. Другими основными неврологическими симптомами являются различные эпилептические приступы (фокальные, вторично генерализованные, диалептические и др.), мозжечковые расстройства, миоклонус-эпилепсия, корковая агнозия, мигренеподобные головные боли, подкорковые нарушения (мышечная дистония, различные виды гиперкинезов). Нейропатологические изменения головного мозга включают гибель нейронов, демиелинизацию, пролиферацию астроцитов. Инсультоподобные состояния никогда не являются следствием тромбозов, а возникают вследствие митохондриальной ангиопатии и не соответствуют локализации магистральных сосудов мозга. При аутопсии в стенках мозговых артериол и капилляров, в эндотелиальных и гладкомышечных клетках выявляется гиперпролиферация митохондрий, что и обуславливает ангиопатию. Кальцификаты в области базальных ганглиев

нередко встречаются при MELAS. Периферическая полиневропатия наблюдается редко. Мышечная слабость, нейросенсорная тугоухость являются типичными симптомами заболевания. Эндокринопатии могут быть представлены недостаточностью гормона роста, сахарным диабетом. К числу редких симптомов относятся нарушения сердечной проводимости, кардиомиопатия, почечно-канальцевая тубулопатия. Клиническая картина заболевания у пораженных родственников по материнской линии может быть от практически бессимптомной до мягко выраженной (проявляются только тугоухость, отставание роста, мигреноподобные головные боли).

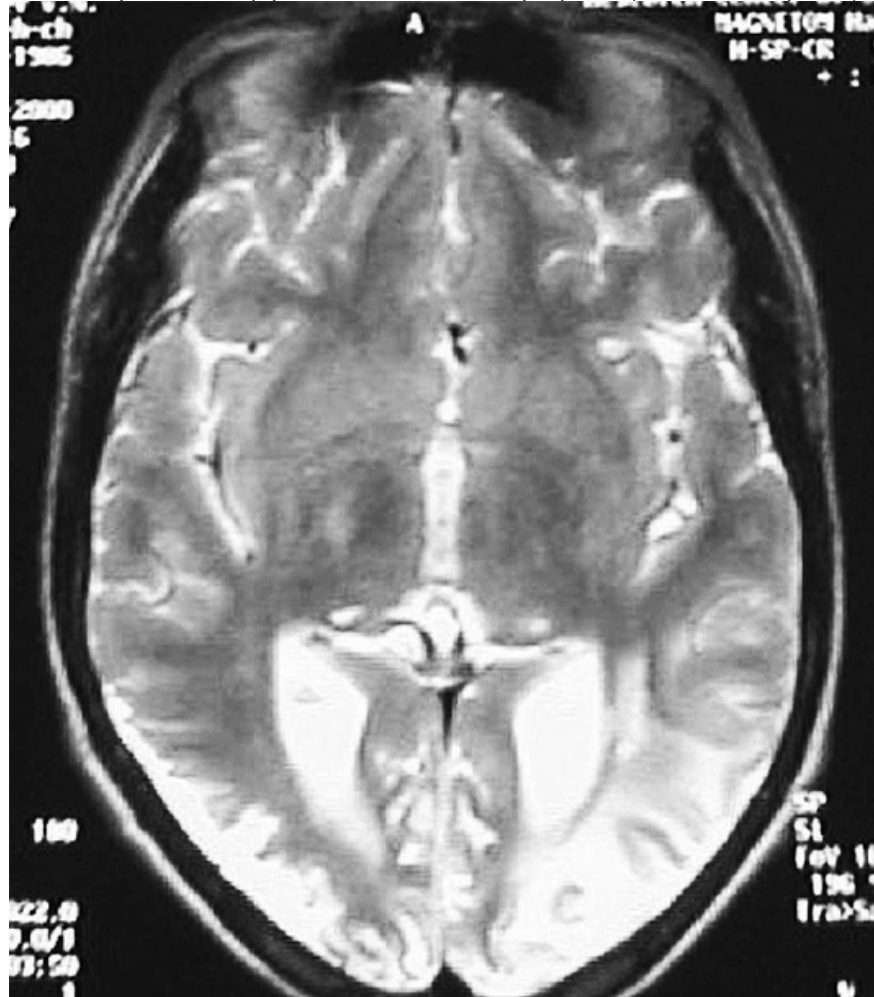


Рис. 2.3. МРТ головного мозга пациента 12 лет с синдромом MELAS. Очаги ишемии в затылочных областях

**Диагностика**  
У всех пациентов с синдромом MELAS выявляют повышение лактата и пирувата в крови и ЦСЖ, как в покое, так и после физической нагрузки. Наиболее частой мутацией, приводящей к этому синдрому, бывает замена т. 3243А>G. Данная мутация встречается у 80% больных с синдромом MELAS. Мутация т. 13513G>А — вторая по частоте среди пациентов европейского происхождения.

#### Лечение

В настоящее время специфического лечения для MELAS не разработано, проводится симптоматическая терапия. Всем больным показана нейротрофическая, метаболическая терапия, как и при всех митохондриальных заболеваниях (см. табл. 2.2). Одним из вариантов лечения рассматривается внутривенное введение L-аргинина.

#### Профилактика

Проведение пренатальной диагностики представляет определенные трудности в связи с феноменом гетероплазии.

#### Прогноз

Прогноз по заболеванию неблагоприятный.

#### Глава 2. Митохондриальные заболевания

Митохондриальные заболевания, обусловленные крупными перестройками мтДНК

Выделяют несколько синдромов, связанных со спорадическими, единичными делециями мтДНК. Самыми распространенными являются синдромы Кернса–Сейера (KSS) и прогрессирующая наружная офтальмоплегия (CPEO). Следует отметить, что большое число случаев CPEO обусловлено мутациями яДНК и сопровождается вторичными нарушениями мтДНК (см. Митохондриальные заболевания, связанные с дефектами ядерной ДНК).

#### Глава 2. Митохондриальные заболевания

Синдром Кернса–Сейера

MIM #530000.

#### История вопроса

В 1965 г. Т. Kearns привел описания девяти пациентов из разных семей, которые имели сходные клинические проявления с офтальмоплегией, пигментной дегенерацией сетчатки и кардиомиопатией. В 1989 г. С. Moraes и др. выявили делеции мтДНК в мышечной ткани у пациентов с этим синдромом.

#### Эпидемиология

Частота заболевания неизвестна.

#### Этиология

Этот синдром обусловлен мутациями мтДНК (чаще делециями мтДНК). Делеции мтДНК разных размеров (2,0–8,5 кб), локализованные наиболее часто в регионе от гена АТФазы 6 до гена ND5, находят в большинстве тканей у подавляющего числа пациентов.

#### Патогенез

Синдром Кернса–Сейера обусловлен крупными перестройками мтДНК (делеции, дупликации), как единичными, так и множественными. Наиболее распространенной является делеция 4977 пн (del4977), которая встречается примерно в 40–50% случаев. Другие делеции различного размера (от 2000–10000 пн), как правило, уникальны для каждой семьи. В 70% случаев делеции маркированы короткими прямыми повторами и локализованы в области мтДНК 8300–15400 пн. Единичные крупные перестройки мтДНК чаще возникают de novo, и семейные случаи заболеваний встречаются крайне редко.

#### **Клиническая картина**

Заболевание дебютирует в детском возрасте. Наиболее часто заболевание манифестирует повышенной утомляемостью, мышечной слабостью, птозом, отставанием роста, которые обычно не привлекают серьезного внимания.

Классическая клиническая картина синдрома описывается триадой симптомов: манифестация до 20 лет, прогрессирующая наружная офтальмоплегия, пигментная дегенерация сетчатки.

При данном синдроме к основной триаде присоединяется часто один или более из следующих симптомов: высокое содержание белка в ЦСЖ, блокада сердечной проводимости, мозжечковая симптоматика в виде атаксии, дизартрии. Птоз, как правило, двусторонний и нередко сочетается с прогрессирующей офтальмоплегией. Наряду с глазными симптомами характерен миопатический синдром, который первоначально наблюдается в лицевой мускулатуре, далее распространяется на мышцы туловища и нижних конечностей. В результате поражения мышц гортани, глотки возникают изменения тембра голоса, поперхивание при еде, утомляемость при длительной речевой нагрузке. К категории частых, но неспецифических симптомов относятся деменция, нейросенсорная тугоухость, снижение остроты зрения, эндокринопатии (сахарный диабет, недостаточность гормона роста, гипопаратиреоз).

#### **Диагностика**

У всех пациентов выявляют повышение лактата в крови и ЦСЖ, как в покое, так и после физической нагрузки. При ЭНМГ регистрируют первично-мышечные изменения и признаки полиневропатии. При нейрорадиологических исследованиях часто визуализируют МР-признаки поражения белого вещества в сочетании с атрофией мозжечка, коры головного мозга.

Для ДНК-диагностики синдрома KSS мышечная ткань служит предпочтительным материалом для исследования, так как процент мутантных молекул в клетках крови может быть незначительным.

#### **Лечение**

К настоящему времени специфического лечения синдрома KSS не разработано, проводится симптоматическая терапия. Больным назначается нейротрофическая, метаболическая терапия, как и при всех митохондриальных заболеваниях (см. табл. 2.2).

#### **Профилактика**

Пренатальная диагностика не проводится.

#### **Прогноз**

Прогноз неблагоприятный: неуклонное прогрессирование психоневрологической симптоматики приводит к смерти больных на 3–4-м десятилетии.

#### **Глава 2. Митохондриальные заболевания**

Митохондриальные заболевания, связанные с дефектами ядерной ДНК

В эту группу входят заболевания, связанные с мутацией ядерных генов.

Мутации ядерных генов, нарушающие стабильность мтДНК (синдром Альперса, СРЕО, синдром истощения мтДНК и др.).

Мутации генов, кодирующих структурные компоненты КДЦМ или белки, участвующие в их сборке (синдром Ли).

Дефекты небелковых компонентов дыхательной цепи митохондрий (недостаточность коэнзима Q).

Мутации генов, кодирующих белки, которые напрямую не связаны с дыхательной цепью митохондрий, но необходимы для функций митохондрий.

#### **Глава 2. Митохондриальные заболевания**

Мутации генов, кодирующих структурные компоненты КДЦМ, или белки, участвующие в их сборке

##### **Синдром Ли**

MIM #256000. Синоним: подострая некротизирующая энцефаломиелопатия.

**Синдром Ли** — редкое наследственное заболевание, чрезвычайно генетически гетерогенное. Синдром Ли может быть связан с мутациями в генах, кодирующих полипептиды комплексов дыхательной цепи митохондрий, и белки, принимающие участие в их сборке на внутренней митохондриальной мембране. Сходную клиническую картину могут давать нарушения в генах, кодирующих ферменты метаболизма пирувата.

Синдром Ли дебютирует преимущественно в раннем детском возрасте, характеризуется прогрессирующими неврологическими расстройствами (утратой ранее приобретенных психомоторных навыков, мышечной гипотонией, мозжечковыми и экстрапирамидными расстройствами, судорогами), лактатацидозом и характерными нейрорадиологическими изменениями при МРТ головного мозга.

#### **История вопроса**

Синдром Ли был впервые описан D. Leigh в 1951 г. С тех времен данное состояние носит название подострой некротизирующей энцефаломиелопатии.

#### **Эпидемиология**

Синдром Ли относится к наиболее частым митохондриальным заболеваниям, дебютирующим в раннем возрасте. Тип наследования — аутосомно-рецессивный или митохондриальный.

#### **Классификация**

Отдельных клинических форм болезни не выделяют.

#### **Этиология**

Для данного синдрома характерна выраженная генетическая гетерогенность. К развитию синдрома Ли приводят мутации:

мтДНК (гены, кодирующие субъединицы АТФазы или tPHK);

ядерных генов, кодирующих полипептиды КДЦМ (NDUFS4, NDUFS5, NDUFS6, NDUFS7, NDUFS8, NDUFV1, SDHA);

ядерных генов, контролирующих сборку КДЦМ на митохондриальной мембране (SURF1, COX10, COX15, SCO2, BCS1L).

В 20% случаев синдром Ли обусловлен мутациями m.8993 T>C или m.8993 T>G в гене АТФазы 6 мтДНК. Уровень мутантной мтДНК в клетках фибробластов и лимфоцитов этих пациентов очень высок (более 90%) и даже у здоровых матерей пациентов может достигать 50–75%.

#### **Патогенез**

Дефекты любого из этих генов вызывают нарушения функции КДЦМ, что приводит к основным проявлениям заболевания.

#### **Клиническая картина**

Начало заболевания приходится на первые годы жизни, в редких случаях дебют основных неврологических нарушений приходится на подростковый период. В большинстве случаев неврологические расстройства при

синдроме Ли возникают исподволь, постепенно, только в редких случаях остро. Развитию могут предшествовать интеркуррентные инфекции, протекающие с фебрильной температурой, вакцинация или хирургические вмешательства. При манифестации заболевания на первом году жизни происходит утрата ранее приобретенных психомоторных навыков, развивается диффузная мышечная гипотония, появляются нарушения вскармливания (слабость сосания, нарушения глотания, отказ от еды, необъяснимые рвоты), повышенная возбудимость или сонливость, беспричинный крик, эпилептические судороги, преимущественно миоклонического характера. При начале заболевания на втором году жизни ведущими синдромами являются задержка двигательного развития, мозжечковые расстройства (шаткость при ходьбе, дизартрия), постепенная утрата ранее приобретенных навыков. В последующем присоединяются генерализованные эпилептические приступы, часто развиваются дыхательные расстройства (эпизоды апноэ, особенно во время инфекционных заболеваний, стридорозное дыхание), наружная офтальмоплегия, спонтанный нистагм, бульбарный синдром и экстрапирамидные расстройства в виде дистонии и хореоформных гиперкинезов. При «мягких» формах у больных наблюдается задержка психомоторного развития, такие пациенты часто наблюдаются у неврологов с диагнозом детского церебрального паралича. В ряде случаев в патологический процесс вовлекается преимущественно периферическая нервная система, при этом наблюдаются диффузная мышечная гипотония, арефлексия, атрофия мышц и снижение скорости проведения по периферическим нервам.

При начале заболевания в старшем и подростковом возрасте, как правило, отмечаются экстрапирамидно-мозжечковые расстройства, в дальнейшем присоединяются пирамидные нарушения, судороги. Течение синдрома Ли неуклонно прогрессирующее, в некоторых случаях волнообразное. Эпизоды ухудшения состояния обычно возникают на фоне течения инфекционных заболеваний.

#### Диагностика

При МРТ головного мозга находят симметричные изменения в области таламуса, моста, продолговатого мозга, базальных ганглиев и спинного мозга в виде повышения интенсивности сигнала в T2W и FLAIR, сходные с изменениями, наблюдаемыми при энцефалопатии Вернике, связанной с недостаточностью тиамина (рис. 2.4). Преимущественное поражение базальных ганглиев объясняют повышенной чувствительностью этих структур к гипоксии. Также у некоторых больных могут наблюдаться очаги поражения белого вещества полушарий головного мозга с формированием кист. При ЭНМГ регистрируют снижение скорости проведения по периферическим нервам, свидетельствующее о демиелинизации.

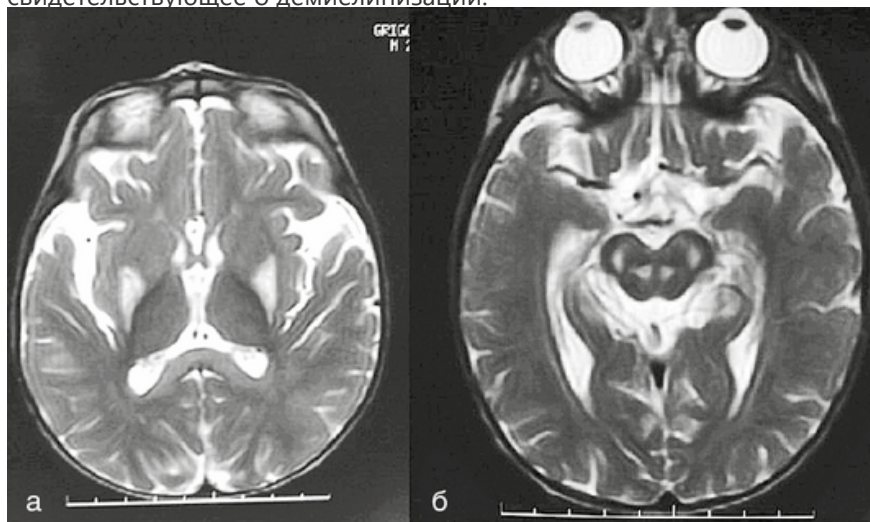


Рис. 2.4. МРТ головного мозга пациента 2 лет с синдромом Ли: а — некрозы в области базальных ганглиев; б — поражение среднего мозга

#### Лечение

Специфического лечения не разработано. Проводится симптоматическая и метаболическая терапия (см. табл. 2.2).

#### Профилактика

Возможна пренатальная диагностика, если генотип пробанда известен.

#### Прогноз

Прогноз неблагоприятный. Большинство пациентов умирают в возрасте до 3 лет.

#### Глава 2. Митохондриальные заболевания

Мутации ядерных генов, приводящие к нарушению стабильности мтДНК

Одна из групп митохондриальных болезней связана с нарушениями межгеномного взаимодействия. При этой патологии мутации в ядерных генах приводят к вторичным нарушениям мтДНК — множественным делециям и истощению. Это парадоксальное явление связано с тем, что митохондрии не могут быть полностью самостоятельными органеллами и для деления нуждаются во многих дополнительных факторах, которые кодируются ядерным геномом. Именно поэтому мутации в ядерных генах, наследуемые, соответственно, по аутосомно-доминантному или аутосомно-рецессивному типу, могут приводить к нарушению количества мтДНК или аномалиям в ее структуре. К нарушениям межгеномного взаимодействия относятся истощения и множественные делеции мтДНК. Принято выделять несколько клинических форм нарушений межгеномного взаимодействия, в основе которых лежат дефекты пяти различных генов: мышечную, гепатоцеребральную и энцефаломиопатическую. Гепатоцеребральные формы включают синдром Альперса, обусловленный мутациями в гене POLG, и сходные заболевания, связанные с мутациями генов TWINKLE, DGUOK, MPV17 и RRM2B.

#### Глава 2. Митохондриальные заболевания

Прогрессирующая полиодистрофия Альперса в сочетании с циррозом печени

MIM #203700. Синонимы: синдром Альперса, синдром Альперса-Хутенлочера, прогрессирующая нейрональная дегенерация детского возраста с поражением печени.

#### История вопроса

В 1931 г. В. Alpers впервые описал заболевание (прогрессирующую дегенерацию серого вещества) у ребенка с быстро прогрессирующим нейродегенеративным процессом. Позднее Хутенлочер описал клинический синдром, включающий нарушение психомоторного развития, эпилептические приступы, резистентные к АЭТ, и печеночную недостаточность.

#### Эпидемиология

Частота заболевания неизвестна.

**Этиология**

Аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями в гене, кодирующем полимеразу гамма (POLG1). Ген POLG1 картирован на 15q25.

**Патогенез**

Нарушения функции фермента приводят к дефектам синтеза мтДНК и вызывают ее истощение.

**Клиническая картина**

Начало приступов (генерализованных тонико-клонических, фокальных, миоклонических) обычно приходится на возраст от 1 до 3 лет. У пациентов часто развивается эпилептический статус или парциальные эпилептические приступы, резистентные к АЭТ. Во многих случаях манифестация резистентных эпилептических приступов быстро приводит к утрате ранее приобретенных навыков и смертельному исходу в течение нескольких месяцев. Практически у всех пациентов развивается тяжелая печеночная недостаточность. В ряде случаев синдром Альперса может протекать без поражения печени. Другие клинические признаки включают задержку психомоторного развития, мышечную гипотонию, корковую слепоту, атаксию и у более старших пациентов — сенсорную полиневропатию. Назначение препаратов, содержащих вальпроовую кислоту, часто приводит к фатальной гепатопатии. В 1990 г. B.N. Harding подробно описал клинические, электрофизиологические и гистологические данные 32 пациентов, страдающих синдромом Альперса. У таких детей наблюдалась задержка психомоторного развития, необъяснимые рвоты. Эпилептические приступы возникали внезапно с постепенным присоединением печеночной недостаточности. В ряде случаев до возникновения эпилептических приступов у больных наблюдалось незначительное повышение печеночных трансаминаз. У большинства пациентов неблагоприятный исход наступал в возрасте до 3 лет. Редко заболевание манифестирует в более позднем возрасте — до 25 лет. Поражение печени характеризуется жировой дегенерацией, нарушением архитектоники желчевыводящих путей, фиброзом. При гистологическом исследовании головного мозга обнаруживают кортикальную нейродегенерацию и астроцитоз.

**Диагностика**

У всех пациентов находят высокий уровень лактата в крови и ЦСЖ. При КЭЭГ регистрируют характерные изменения в виде появления медленных волн с очень высокой амплитудой в сочетании с низкоамплитудными полиспайками. Также регистрируются нарушения ответа по зрительным вызванным потенциалам. При КТ/МРТ головного мозга обнаруживают прогрессирующую атрофию головного мозга. При проведении биопсии печени изменения характеризуются жировой инфильтрацией, пролиферацией желчных протоков, фиброзом и циррозом. Основным методом подтверждения диагноза служит идентификация мутаций в гене POLG1.

**Лечение**

Специфического лечения не разработано. Проводится симптоматическая терапия.

**Профилактика**

Возможна пренатальная диагностика, если генотип пробанда известен.

**Прогноз**

Прогноз неблагоприятный. Большинство пациентов умирают в возрасте до 3 лет.

**Глава 2. Митохондриальные заболевания**

Другие гепатоцеребральные формы, связанные с истощением мтДНК

**История вопроса**

В 1983 г. R. Boustany и соавт. описали двух пациентов из одной семьи с тяжелой формой митохондриальной миопатии, характеризующейся диффузной мышечной гипотонией и поражением печени. С. Moraes и др. в 1991 г. в сохранившихся тканях (мышечной и печеночной) больных детей выявили значительное снижение содержания мтДНК (истощение мтДНК). К настоящему времени в литературе описано более 100 пациентов с синдромом истощения мтДНК.

**Этиология**

Генетически гетерогенное аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями генов митохондриальной деоксигуанозинкиназы (DGUOK), гомолога мышечного белка с неизвестной функцией (MPV17). Гены картированы в локусах 2p13 и 2p23–p21 соответственно.

**Клинические проявления**

Возраст начала заболевания приходится на неонатальный период или первый год жизни. Практически у всех пациентов отмечают обильные срыгивания и рвоты, плоская весовая кривая, диффузная мышечная гипотония, желтуха, гепатомегалия. Патогномоничными признаками болезни служат стойкая гипогликемия, метаболический ацидоз и повышение уровня лактата в крови. На ранних сроках болезни характерно повышение биохимических маркеров холестаза и трансаминаз. В дальнейшем отмечается постепенное формирование билиарного цирроза с соответствующими клиническими проявлениями: нарушением синтетической функции печени (снижение альбумина, протромбинового индекса, фибриногена, холинэстеразы и др.), развитием портальной гипертензии (асцит, варикозное расширение вен пищевода). При морфологическом исследовании биоптата печени отмечается жировая дегенерация, явления холестаза, пролиферация желчных протоков, нарушение печеночной архитектоники и фибротические изменения с постепенным формированием ложных долек.

В неврологическом статусе наблюдаются прогрессирующие неврологические нарушения: мышечная гипотония, нистагм, как правило, крупноразмашистый, грубая задержка психомоторного развития и мультифокальные эпилептические приступы. В основе неврологических расстройств лежат дегенеративные изменения в кортикальных и субкортикальных отделах головного мозга, постепенно приводящие к тотальной атрофии. Часто присоединяется проксимальная тулопатия, гипертрофическая кардиомиопатия, прогрессирующая наружная офтальмоплегия. Непосредственной причиной смерти больного могут стать неврологические нарушения или осложнения билиарного цирроза.

**Патогенез**

Поскольку митохондрии нуждаются в собственном пуле дезоксигуанозин трифосфатов, необходимых для синтеза мтДНК, эти соединения должны быть транспортированы из цитозоля или синтезированы непосредственно в митохондриях в реакциях реутилизации азотистых оснований — так называемый синтез сбережения. DGUOK и TK2 — два фермента, которые участвуют в первой скоростьлимитирующей реакции этого синтетического пути (реакции фосфорилирования дезоксинуклеозидов в соответствующие нуклеотиды). При дефектах этих ферментов соответственно нарушается процесс синтеза мтДНК в митохондриях. Функция белка MPV17 неизвестна.

**Диагностика**

У всех больных наблюдается повышение концентрации лактата и пирувата в биологических жидкостях. При морфологическом исследовании биоптата печени выявляют жировую инфильтрацию гепатоцитов. Основным методом подтверждения диагноза служит молекулярно-генетическое выявление мутаций в соответствующих генах, количественное определение мтДНК в тканях.

**Лечение**

Специфического лечения не разработано. Проводится симптоматическая терапия.

**Профилактика**



Возможна пренатальная диагностика, если генотип пробанда известен.

### Прогноз

Прогноз неблагоприятный. Большинство пациентов умирают в возрасте до 2 лет.

### Глава 2. Митохондриальные заболевания

#### Множественные делеции мтДНК

Заболевания, связанные с множественными делециями мтДНК, характеризуются выраженным клиническим полиморфизмом, прогрессирующим течением. Частыми симптомами являются наружная офтальмоплегия, мышечная слабость и непереносимость физических нагрузок. Могут наследоваться как по аутосомно-рецессивному, так и по аутосомно-доминантному типу.

### Глава 2. Митохондриальные заболевания

#### СРЕО/СРЕО+-синдром

Синоним: прогрессирующая наружная офтальмоплегия.

**Прогрессирующая наружная офтальмоплегия** — одно из наиболее частых клинических проявлений многих митохондриальных заболеваний. Изолированная офтальмоплегия или в сочетании с прогрессирующей мышечной слабостью и птозом может быть единственным клиническим проявлением синдрома СРЕО.

### История вопроса

Впервые 1868 г. Albrecht von Graefe's дал подробное описание прогрессирующей наружной офтальмоплегии. D. Drachman в 1976 г. классифицировал заболевания с прогрессирующей наружной офтальмоплегией и миопатией и объединил их в группу «офтальмоплегия плюс». Данная группа включала различные болезни, такие как врожденный миастенический синдром, миопатии, окулофарингеальные мышечные дистрофии. Только недавно были расшифрованы молекулярно-генетические основы и предложена специфическая генетическая классификация. Аутосомно-доминантная СРЕО с множественными делециями мтДНК была впервые описана M. Zeviani и др. в 1989 г. В 2001 г. было идентифицировано три ядерных гена, мутации в которых приводят к этому заболеванию: J. Spelbrink с коллегами описали мутации в гене TWINKLE, G. Van Goethem и др. — в гене POLG1, L. Napoli и др. — в гене ANT1.

### Эпидемиология

Относится к числу редких наследственных заболеваний с частотой 1:100 000 в Финляндии и Италии.

### Этиология

Заболевания генетически гетерогенное с разным типом наследования. Может быть обусловлено мутациями в различных генах: кодирующем каталитическую субъединицу, специфическую для мтДНК-полимеразы гамма (POLG1), хеликазу мтДНК (TWINKLE), специфичный для мышечной ткани митохондриальный переносчик аденина (ANT1). Гены картированы в локусах 15q25, 10q24, 4q35 соответственно. Некоторые случаи заболевания обусловлены единичными мутациями мтДНК и являются спорадическими.

### Патогенез

Мутации ядерных генов нарушают процессы синтеза мтДНК, что приводит к нарушениям окислительного фосфорилирования в клетках.

### Клиническая картина

Возраст начала заболевания — от пубертатного периода до начала третьего десятилетия, в среднем от 18 до 40 лет. Заболевание относится к числу медленно прогрессирующих митохондриальных болезней. Птоз и офтальмоплегия, как правило, являются первыми симптомами заболевания. Птоз чаще двусторонний, но может быть и асимметричным. Мышечная слабость наиболее выражена в проксимальных отделах конечностей. Пациенты часто ограничивают повседневную двигательную активность вследствие повышенной утомляемости. У части больных после 20 лет постепенно присоединяются ряд других клинических симптомов (синдром СРЕО<sup>+</sup>), таких как пигментная дегенерация сетчатки, атрофия зрительных нервов, катаракта, нейросенсорная тугоухость, снижение когнитивных функций, периферическая полиневропатия, атаксия, тремор, рабдомиолиз, депрессивный фон настроения, дилатационная кардиомиопатия, нарушения сердечной проводимости, эндокринопатии (гипогонадизм).

### Диагностика

Концентрации лактата и пирувата в крови, ЦСЖ, как правило, не повышены. При морфологическом анализе мышечной ткани обнаруживается небольшое количество «рваных» красных волокон. Активность ферментов комплекса дыхательной цепи может быть как незначительно сниженной, так и нормальной. При проведении ДНК-диагностики находят множество различных по протяженности делеций мтДНК. Для выявления делеций мтДНК мышечная ткань служит предпочтительным материалом для исследования, так как процент мутантных молекул в клетках крови может быть очень низким. Для окончательного подтверждения диагноза необходимо исследование ядерных генов: POLG1, TWINKLE, ANT1.

### Лечение

В настоящее время специфического лечения не разработано, проводится симптоматическая терапия. Всем больным назначается нейротрофическая, метаболическая терапия, как и при других митохондриальных заболеваниях (см. табл. 2.2).

### Профилактика

Пренатальная диагностика не описана.

### Прогноз

Продолжительность жизни различна.

### Глава 2. Митохондриальные заболевания

#### Митохондриальная нейрогастроинтестинальная энцефалопатия

MIM #603041.

Митохондриальная нейрогастроинтестинальная энцефалопатия (**MNGIE**) (**Mitochondrial NeuroGastroIntestinal Encephalopathy**) — аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся множественными делециями и истощением мтДНК.

### История вопроса

В 1987 г. A. Bardosi и др. наблюдали 42-летнюю женщину, у которой заболевание началось в 30 лет и сопровождалось поражением желудочно-кишечного тракта, офтальмоплегией, атрофией мышц и полиневропатией. В 2002 г. L. Fairbanks и др. предположили, что первичным биохимическим дефектом при данном заболевании становится недостаточность тимидинфосфорилазы.

### Эпидемиология

Частота заболевания неизвестна.

### Этиология

Заболевание обусловлено мутациями гена TP, кодирующего тимидинфосфорилазу. Ген картирован на хромосоме 22q13.32-qter.

### Патогенез

Тимидинфосфорилаза участвует в метаболизме нуклеотидов, и ее недостаточность приводит к нарушению процессов репликации мтДНК.

#### Клиническая картина

Критериями диагноза MNGIE являются тяжелые нарушения моторики желудочно-кишечного тракта, задержка физического развития вплоть до кахексии, птоз и наружная офтальмоплегия, сенсомоторная полиневропатия. Возраст начала заболевания от 5 мес до 45 лет. Как правило, первые симптомы проявляются до 20 лет. Примерно у половины пациентов начальными симптомами являются признаки поражения желудочно-кишечного тракта. Желудочно-кишечные расстройства являются ведущими в клинической картине и включают урчание в животе, абдоминальные боли, неустойчивый стул, быструю насыщаемость, тошноту, рвоту, симптомы кишечной непроходимости, дисфагию. Неврологические расстройства характеризуются мотосенсорной полиневропатией с нарушением поверхностной чувствительности по типу «перчаток» и «носов», снижением силы в дистальных отделах конечностей. В 50% случаев отмечается нейросенсорная тугоухость. Редко наблюдаются пигментная дегенерация сетчатки и интеллектуальные нарушения.

#### Диагностика

При ЭНМГ регистрируются признаки аксональной демиелинизирующей полиневропатии. У большинства пациентов в ЦСЖ обнаруживают плеоцитоз. При МРТ головного мозга находят признаки диффузной лейкоэнцефалопатии. В плазме крови выявляют повышение концентрации тимидина и деоксиуридина. Активность тимидинфосфорилазы в лейкоцитах крови снижена и составляет менее 10% нормы. Также возможно проведение ДНК-диагностики.

#### Лечение

Специфического лечения не разработано. Проводится симптоматическая терапия.

#### Профилактика

Пренатальная диагностика возможна, если известен генотип пробанда.

#### Прогноз

Продолжительность жизни различна.

#### Глава 2. Митохондриальные заболевания

##### Список литературы

1. Вельтищев Ю.Е., Темин П.А. Наследственные болезни нервной системы. М.: Медицина, 1998. С. 496.
2. Захарова Е.Ю., Михайлова С.В., Николаева Е.А. и др. Митохондриальные заболевания. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2024.
3. Краснопольская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ: Справочное пособие для врачей. М.: Фохат, 2005. 364 с.
4. Темин П.А., Казанцева Л.З. Наследственные нарушения нервно-психического развития у детей. М.: Медицина, 2001. С. 432.
5. Феничел Джеральд М. Педиатрическая неврология. Основы клинической диагностики; пер. с англ. М.: Медицина, 2004. С. 485.
6. Ahmed S.T., Craven L., Russell O.M. et al. Diagnosis and treatment of mitochondrial myopathies // *Neurotherapeutics*. 2018. Vol. 15. P. 943–953. Doi: 10.1007/s13311-018-00674-4.
7. Aicardi J. Diseases of the Nervous System in Childhood. 2nd Edition. 1998. 897 p.
8. Andreu A.L., DiMauro S. Current classification of mitochondrial disorders // *J. Neurol.* 2003. Vol. 250, N 12. P. 1403–1406.
9. Blau N., Hoffmann G.F., Joe J.L. et al. The Physician's Guide to the Treatment and Follow-up of Metabolic Disease. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2006. 405 p.
0. Chen H., Hu Q., Raza H.K., Chansysouphanthong T. et al. An analysis of the clinical and imaging features of mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) // *Somatosens Mot. Res.* 2020. Vol. 37. P. 45–49. Doi: 10.1080/08990220.2020.1720636.
1. Di Mauro S., Schon E.A. Mitochondrial DNA mutations in human disease // *Am. J. Med. Genet.* 2001. Vol. 106. P. 18–26.
2. Di Mauro S., Schon E.A. Mitochondrial respiratory-chain diseases // *New Engl. J. Med.* 2003. Vol. 348. P. 2656–2668.
3. Goto Y., Horai S., Matsuoka T. et al. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS): a correlative study of the clinical features and mitochondrial DNA mutation // *Neurology*. 1992. Vol. 42. P. 545–550.
4. Pizzamiglio C., Bugiardi E., Macken W.L. et al. Mitochondrial strokes: diagnostic challenges and chameleons // *Genes*. 2021. Vol. 12. P. 1643. Doi: 10.3390/genes12101643.
5. Spelbrink J., Li F., Tiranti V. et al. Human Mitochondrial DNA Deletions Associated with Mutations in the Gene for Twinkle, a Phage T7 Gene 4-Like Protein Localized to Mitochondrial Nucleoids // *Nature Genetics*. 2001. Vol. 28. P. 223–231.
6. Van Goethem G., Dermaut B., Lofgren A. et al. Mutation of POLG is associated with progressive external ophthalmoplegia characterized by mtDNA deletions // *Nat. Genet.* 2001. Vol. 28. P. 211–212.

#### Глава 3. Нарушения митохондриального $\beta$ -окисления жирных кислот

Первый генетический дефект митохондриального окисления жирных кислот (ОЖК) у человека был описан в 1973 г. У пациента наблюдалось поражение скелетных мышц с рабдомиолизом и миоглобинурией. В начале 1980-х гг. были описаны печеночные формы дефектов митохондриального  $\beta$ -окисления. В последующие годы представление о клинических фенотипах нарушений ОЖК значительно расширилось. Описаны случаи, протекающие как Рейе-подобный синдром, случаи острой печеночной недостаточности или синдрома внезапной смерти младенца. Как правило, заболевания из этой группы могут проявляться поражением печени, сердечной и скелетной мышечной ткани, многие сопровождаются тяжелой гипогликемией, приводящей к неврологическим нарушениям. Митохондриальное окисление жирных кислот — физиологический ответ на голодание, инфекционный процесс и повышенную мышечную активность. Жирные кислоты (ЖК) — главный источник энергии для сердца и печени. Примерно 80% энергии, необходимой для сердечной мышцы, обеспечивается окислением ЖК. Мобилизуются ЖК из жировой ткани и транспортируются в кровотоке. Большинство тканей способно расщеплять ЖК до углекислого газа и воды. На поздних стадиях голодания они становятся преимущественным источником продукции энергии через их окисление в скелетных мышцах и использование для продукции кетоновых тел в печени. Печень обладает уникальной способностью синтезировать из ацетил-КоА (продукта расщепления ЖК) кетоновые тела — 3-гидроксибутират и ацетоацетат, служащие важными альтернативными источниками энергии для экстрапеченочных тканей, особенно для головного мозга. Процесс ОЖК включает транспорт ЖК в митохондрии и непосредственный каскад ОЖК.

Цитозольные длинноцепочечные ЖК активируются в соответствующие ацил-КоА-тиоэфиры с помощью длинноцепочечной ацил-КоА-синтетазы на внешней митохондриальной мембране. Транспорт длинноцепочечных ацил-КоА в митохондрии с помощью карнитинового цикла вовлекает четыре белка:

- 1) карнитиновый транспортер плазматической мембраны (CT), обеспечивающий внутриклеточную доставку карнитина;
- 2) карнитинпальмитоилтрансферазу I (CPT I) на внешней мембране митохондрий, которая переносит ацильные остатки ЖК от КоА к карнитину;



3) карнитин/ацилкарнитинтранслоказы (CAT), обеспечивающую челночный транспорт ацилкарнитинов через внутреннюю мембрану в обмен на свободный карнитин;

4) карнитинпальмитоилтрансферазу II (CPT II), которая переносит ацильные остатки ЖК от карнитина к КоА. Средне- и короткоцепочечные ЖК (длина цепи менее 12 углеродных атомов) переносятся внутрь митохондрий без участия карнитина.

Оказавшись в митохондриальном матриксе, ацил-КоА-эфиры ЖК входят в спираль  $\beta$ -окисления, которая переносит электроны для синтеза АТФ (дыхательная цепь митохондрий), и последовательно расщепляют ЖК до ацетил-КоА, превращающегося в кетонные тела в печени.

#### **$\beta$ -Окисление жирных кислот и кетогенез**

$\beta$ -Окисление — это процесс, при котором происходит последовательное отщепление одной молекулы ацетил-КоА от активированных ЖК под действием ферментов с различной специфичностью к длине цепи (рис. 3.1).

Первая реакция этого цикла осуществляется ацил-КоА-дегидрогеназами, содержащими в качестве простетической группы флавинадениндинуклеотид (ФАД). В окислении ЖК принимают участие короткоцепочечная (SCAD), среднецепочечная (MCAD), длинноцепочечная (LCAD) и очень длинноцепочечная ацил-КоА-дегидрогеназы (VLCAD), обладающие различной субстратной специфичностью. SCAD наиболее активно осуществляет дегидрогенизацию жирных кислот с длиной цепи C4–C6; MCAD — с длиной цепи C6–C10; LCAD специфична для ЖК с длиной цепи, промежуточной для двух предыдущих дегидрогеназ, а VLCAD специфична для ЖК с длиной цепи C12–C18.

Второй реакцией в цепи  $\beta$ -окисления ЖК служит гидратация по двойной связи в положении 2, 3, образовавшихся вследствие дегидрогенизации 2-транс-еноил-КоА в соответствующие L-3-гидрок시아цил-КоА. Существуют две еноил-КоА-гидратазы: длинноцепочечная еноил-КоА-гидратаза (LHYD), функционирующая в составе мембраносвязанного митохондриального трифункционального белка (МТБ), и кротоназа, гидратирующая средне- и короткоцепочечные субстраты. МТБ представляет собой гетерооктамер, состоящий из  $\alpha_4\beta_4$ -субъединиц. Его  $\alpha$ -субъединица отвечает за LHYD-активность, а  $\beta$  — за 3-кетואцил-КоА-тиолазную (LKAT) активность.

Третья реакция в цепи  $\beta$ -окисления ЖК состоит в дегидрогенизации 3-гидрок시아цил-КоА в 3-кетואцил-КоА. В этой реакции происходит восстановление  $\text{НАД}^+$  в НАДН. Существуют две 3-гидроксияцилдегидрогеназы — для коротко-, среднецепочечных (M/SCHAD) и длинноцепочечных (LCHAD) субстратов. LCHAD служит составляющей мембраносвязанного МТБ. M/SCHAD — это растворимый гомодимер митохондриального матрикса.

Последняя заключительная стадия  $\beta$ -окисления заключается в тиолитическом расщеплении 3-кетואцил-КоА и образовании ацетил-КоА и соответствующего ацил-КоА-эфира с укороченной цепью. В этой стадии принимают участие три фермента. Длинноцепочечная 3-кетואцил-КоА-тиолаза (LKAT) является составляющей МТБ. Также охарактеризован фермент, обладающий среднецепочечной 3-кетואцил-КоА-тиолазной (МКАТ) активностью. Заключительный этап в процессе  $\beta$ -окисления осуществляет короткоцепочечная 3-кетואцил-КоА тиолаза или кетотиолаза (SKAT).

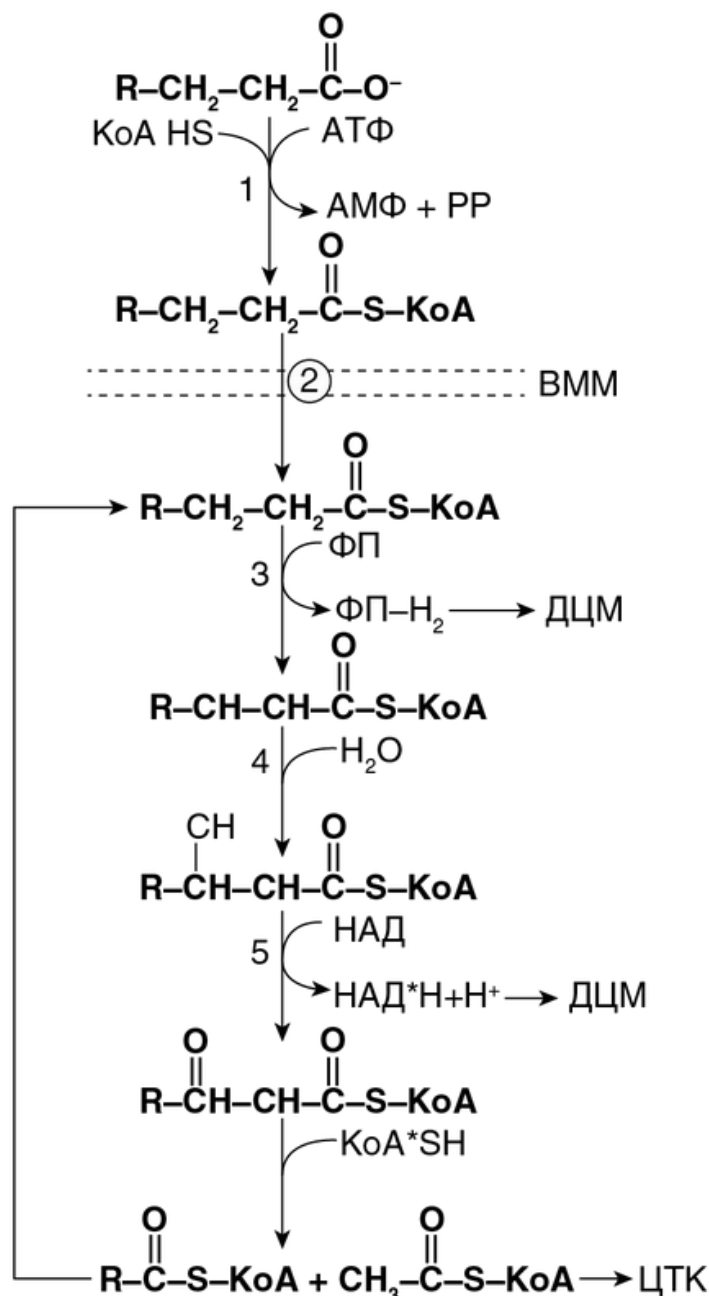


Рис. 3.1.  $\beta$ -Окисление жирных кислот в митохондриях. 1 — ацил-КоА-синтетаза; 2 — система транспорта жирных кислот; 3 — ацил-КоА-дегидрогеназа; 4 — еноил-КоА-гидратаза; 5 — 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназа; 6 — тиолаза-3-кетотиолаза; ЦТК — цикл трикарбоновых кислот; ДЦМ — дыхательная цепь митохондрий; BMM — внутренняя митохондриальная мембрана

#### Кетогенез

Ацетил-КоА, образовавшиеся в печени в период голодания, направляются в цепь кетогенеза: 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-синтетаза конденсирует одну молекулу ацетил-КоА и одну молекулу ацетоацетил-КоА, что приводит к образованию HMG-КоА, затем это соединение расщепляется HMG-КоА-лиазой и образуется ацетоацетат. Ацетоацетат находится в состоянии равновесия с другим кетоновым телом — 3-гидроксибутиратом. Кетоновые тела попадают в кровоток и доставляются тканям. В тканях ацетоацетат превращается в его активную форму — ацетоацетил-КоА под действием ацетоацетатсукцинил-КоА-трансферазы. Ацетоацетил-КоА подвергается тиолитическому расщеплению, и две молекулы ацетил-КоА вступают в цикл Кребса.

#### Глава 3. Нарушения митохондриального $\beta$ -окисления жирных кислот

Для каждой из стадий процесса ОЖК известны наследственные нарушения.

Определение спектра ацилкарнитинов в пятнах крови с помощью ТМС сделало возможным проведение скрининга на наследственные нарушения ОЖК. Включение обследования на эти заболевания в программу массового скрининга новорожденных позволяет предотвратить инвалидизацию и смертность, применяя простые и дешевые методы лечения этих состояний.

#### Подходы к терапии

Подходы к лечению пациентов с нарушениями митохондриального  $\beta$ -окисления жирных кислот носят комплексный характер. «Золотым стандартом» лечения заболеваний является диетотерапия, за исключением первичного дефицита карнитина, дефицита короткоцепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы (SCAD), дефицита среднецепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы (MCAD), когда диетотерапия не показана. Важно избегать длительного голодания, предотвращать гипогликемию. Поступление достаточной энергии за счет углеводов является основным моментом в диетотерапии. Процесс анаболизма подавляет окисление жирных кислот и снижает уровень циркулирующих ацилкарнитинов. У всех пациентов необходимо сократить прием жирных кислот с длинной цепью и обеспечить дополнительное поступление с пищей среднецепочечных жирных кислот. На сегодняшний день применяются следующие смеси с низким содержанием жиров: сухая смесь «Monogen», компания Нутриция — специализированный продукт диетического лечебного питания для детей с рождения и взрослых при дефектах окисления длинноцепочечных жирных кислот, хилотораксе и лимфангиэктазии; Нутриген низкожировой, компания Инфаприм, Россия.

Дополнительно назначаются среднецепочечные жирные кислоты: специализированный продукт детского диетического лечебного питания — «Ликвиджен+» («Liquigen+»), компания Нутриция, масло из среднецепочечных жирных кислот (MCT Oil).

### Глава 3. Нарушения митохондриального $\beta$ -окисления жирных кислот

#### Нарушения транспорта жирных кислот в митохондриях

##### Недостаточность карнитин-пальмитоилтрансферазы I

MIM #255120.

#### История вопроса

Недостаточность печеночной CPT I была впервые описана Р. Bougneres и соавт. в 1981 г. у больного с некетолической гипогликемией, провоцируемой голоданием. Наблюдалась высокая концентрация свободного и связанного карнитина, а характерные метаболиты ЖК в крови и моче отсутствовали, что служит важным диагностическим признаком данного заболевания.

#### Эпидемиология

Относится к числу редких наследственных заболеваний, точная частота неизвестна.

#### Этиология

Аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями гена митохондриальной карнитин-пальмитоилтрансферазы I типа (CPT I), ген картирован на 11q13.

#### Патогенез

CPT I катализирует превращение ацил-КоА эфиров длинноцепочечных жирных кислот в их ацилкарнитиновые эфиры. Дефект этого фермента приводит к нарушению транспорта длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии. Поражение печени связано с токсическим эффектом ацил-КоА-производных длинноцепочечных жирных кислот.

#### Клинические проявления

Известно 40 хорошо документированных случаев с преимущественным поражением печени. Обычно первые симптомы заболевания обнаруживают в возрасте от 10 до 18 мес. Заболевание развивается остро, характерными симптомами CPT I могут быть эпилептические приступы, угнетение сознания до сопора и комы, гепатомегалия, гипокетотическая гипогликемия. Недавно была описана и миопатическая форма этого заболевания, сочетающая поражение печени и скелетных мышц, манифестирующая в детском возрасте, и взрослая форма заболевания с изолированной прогрессирующей миопатией.

#### Диагностика

В биоптате печени находят жировую инфильтрацию гепатоцитов. Основными способами подтверждения диагноза служат анализ ацилкарнитинов и свободного карнитина методом ТМС и молекулярно-генетические методы.

#### Лечение

Во время кризов показано парентеральное введение глюкозы для купирования гипогликемии. Вне кризов — диета, богатая углеводами (75% калорийности) и бедная жирами (7% калорийности). Частые кормления круглосуточно 8–6 раз/24 ч с добавкой сырого зернового крахмала 1 г/кг. Среднецепочечные триглицериды в виде масла 2–2,5 г/кг в сутки как основной источник жиров, чтобы обойти блокаду в окислении длинноцепочечных жирных кислот.

#### Профилактика

Пренатальная диагностика не описана. Ввиду возможностей эффективного лечения этически сомнительна. Однако ее проведение возможно методами ДНК-анализа, если генотип пробанда известен.

#### Прогноз

Прогноз благоприятный, метаболические кризы легко корректируются, и обычно больные дети развиваются соответственно возрасту.

### Глава 3. Нарушения митохондриального $\beta$ -окисления жирных кислот

#### Недостаточность карнитин-пальмитоилтрансферазы II

MIM #608836, #255110, #600649.

#### История вопроса

Недостаточность CPT II впервые была описана в 1970 г. А. Engel и соавт. Авторы привели описание двух сестер 18 лет с миоглобинурией и мышечными болями. Клинические симптомы провоцировались голоданием или низкокалорийной, низкоуглеводной диетой. S. Di Mauro и др. в 1973 г. наблюдали пациента с миопатией и миоглобинурией, провоцируемой физической нагрузкой. Позднее R. Bressler выявил биохимическую причину заболевания — нарушение обмена карнитина. В 1991 г. были описаны более тяжелые формы заболевания: младенческая и неонатальная летальная.

#### Эпидемиология

Относится к числу редких наследственных заболеваний. Частота заболевания 1:350 000 живых новорожденных.

#### Этиология

Аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями гена карнитинпальмитоилтрансферазы II типа (CPT II), ген картирован на 1p32. При мышечной форме наиболее частой мутацией является Ser113Leu.

#### Патогенез

CPT II локализована на внутренней мембране митохондрий, так же как и CPT I, катализирует превращение ацилкарнитиновых эфиров длинноцепочечных жирных кислот в их ацил-КоА-эфиры. При наиболее тяжелой летальной неонатальной форме отмечается диффузное накопление нейтральных жиров в тканях (сердце, печени, скелетных мышцах, почках, головном мозге). Основной патогенетический механизм, приводящий к смерти в неонатальный период, обусловлен недостаточностью карнитина, накоплением длинноцепочечных ацил-КоА, что ведет к снижению продукции АТФ и гипогликемии. При мышечной форме заболевания остаточная активность CPT II выше, чем при генерализованной форме.

#### Классификация

Выделяют генерализованную младенческую и мышечную формы заболевания.

#### Клинические проявления

##### Генерализованная младенческая форма

Возраст начала заболевания — в неонатальный период или на первом году жизни. У больных летальной неонатальной формой наблюдаются респираторный дистресс-синдром, кардиомегалия, гепатомегалия, печеночная недостаточность. Для этой формы болезни характерны пороки развития головного мозга — полимикририя. Смертельный исход от тяжелой аритмии и мультиорганной недостаточности на первых неделях жизни. У больных младенческой манифестацией на фоне тяжелой гипокетотической гипогликемии и гипераммониемии при обследовании находят гепатомегалию, печеночную недостаточность, кардиомиопатию, миопатию скелетных мышц. Часто встречающаяся классическая мышечная форма характеризуется интермиттирующим течением и возрастом начала заболевания от 10 до 30 лет. Заболевание манифестирует приступами мышечных болей, мышечной слабостью и миоглобинурией как реакция на физическую нагрузку.

В редких случаях эти приступы бывают реакцией на голодание, интеркуррентные инфекции, эмоциональные стрессы, охлаждение. У 25% больных развивается почечная недостаточность как результат миоглобинурии. Это заболевание служит самой частой причиной наследственной миоглобинурии.

#### **Диагностика**

В биоптате печени находят жировую инфильтрацию гепатоцитов. Основными методами подтверждения диагноза могут быть анализ ацилкарнитинов и свободного карнитина методом ТМС и молекулярно-генетические методы (см. табл. 1.1).

#### **Лечение**

Методов эффективной терапии для генерализованной младенческой формы не описано. Показано парентеральное введение глюкозы для купирования гипогликемии. Диета, богатая углеводами (75% калорийности) и бедная жирами (7% калорийности), частые кормления круглосуточно 8–6 раз/24 ч с добавкой сырого зернового крахмала 1 г/кг. Среднецепочечные триглицериды 2–2,5 г/кг в сутки (в качестве единственного источника жиров) с добавлением левокарнитина 50–100 мг/кг в сутки и рибофлавина 15 мг/кг в сутки; их дозировка после первого года жизни может быть снижена до 1–1,25 г/кг в сутки. Поскольку любое голодание, сопровождающееся даже минимальным липолизом, ведет к накоплению длинноцепочечных ацилкарнитинов, голодание должно быть исключено. При мышечной форме достаточно избегать голодания, рекомендуется частое дробное питание.

#### **Профилактика**

Пренатальная диагностика генерализованной младенческой формы возможна методами ДНК-анализа в отягощенной семье, где генотип пробанда известен.

При мышечной форме — профилактика миоглобинурических кризов у больных путем исключения стрессорных воздействий, их вызывающих, в первую очередь физических нагрузок.

#### **Прогноз**

Течение заболевания доброкачественное для мышечной формы. Для генерализованной младенческой формы прогноз неблагоприятный.

Глава 3. Нарушения митохондриального  $\beta$ -окисления жирных кислот

Нарушения  $\beta$ -окисления жирных кислот в митохондриях

Недостаточность очень длинноцепочечной ацил-CoA-дегидрогеназы жирных кислот

MIM #201475.

#### **История вопроса**

В 1993 г. С. Bertrand и др. выявили недостаточность VLCAD у ребенка 2 лет с неклеточической гипогликемией и поражением печени. Поздняя форма заболевания описана в 1994 г. I. Ogilvie и др. у 21-летнего мужчины, страдающего эпизодическими болями в мышцах и миоглобинурией во время физических нагрузок.

#### **Эпидемиология**

Относится к числу редких наследственных заболеваний. Частота заболевания 1:300 000 живых новорожденных.

#### **Этиология**

Аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями гена митохондриальной очень длинноцепочечной ацил-CoA-дегидрогеназы (VLCAD). Ген картирован на 17p11.2–p11.13.

#### **Патогенез**

VLCAD принадлежит к семейству ацил-CoA-дегидрогеназ митохондрий, активный центр которых связан с ФАД. Молекулярные механизмы патогенеза при VLCAD-недостаточности во многом сходны с таковыми при недостаточности MCAD. Недостаточность VLCAD также ведет к нарушению продукции энергии при голодании и токсическому эффекту накопления ацил-CoA-производных очень длинноцепочечных жирных кислот на печень (жировая инфильтрация, панлобулярный стеатоз), сердечную мышцу (гипертрофическая кардиомиопатия), скелетные мышцы (мышечная гипотония, миоглобинурия, повышение активности креатинкиназы). Однако все эти патогенетические механизмы при недостаточности VLCAD более выражены, чем при недостаточности MCAD. Также нарушен гомеостаз карнитина — истощение тканевого и плазменного карнитина и увеличение концентрации плазменных ацилкарнитинов, нарушен синтез кетонов в печени (из-за недостаточности ацетил-CoA, продукта  $\beta$ -окисления жирных кислот).

#### **Классификация**

Выделяют несколько форм заболевания, различающихся по возрасту манифестации и тяжести клинических проявлений: тяжелую, легкую с ранней манифестацией, позднюю.

#### **Клинические проявления**

При формах с ранней манифестацией возраст начала заболевания в неонатальный период (в первые дни жизни) или на первом году жизни. Заболевание может сопровождаться развитием тяжелой гипертрофической кардиомиопатии в сочетании с тяжелыми нарушениями ритма сердца, нередко ведущими к коллапсу, а также мышечной гипотонии. Характерна гипераммониемия и неклеточическая гипогликемия. В ряде случаев может развиваться острая неврологическая симптоматика в виде угнетения сознания до сопора и комы. Часто наблюдается внезапный смертельный исход в неонатальный период или на первом году жизни.

Если неонатальную симптоматику удастся своевременно купировать, то заболевание протекает как синдром Рейе. У таких детей отмечаются острые и, как правило, повторные приступы метаболической декомпенсации, рвота, вялое сосание/отказ от пищи, мышечная гипотония, гипорефлексия/арефлексия, нарушения ритма дыхания. Неврологическая симптоматика в виде летаргии и комы обычно развивается как реакция на голодание или вирусные инфекции, приводящие к неклеточической гипогликемии. На высоте приступа отмечаются метаболический ацидоз, гиперурикемия, гепатомегалия, мышечная слабость. Приступ может привести к синдрому внезапной смерти младенца. В ряде случаев гипогликемические приступы сопровождаются судорогами, диареей, миалгией, миоглобинурией, миопатией. После повторных метаболических кризов могут возникнуть интеллектуальные нарушения. Несмотря на относительную легкость купирования острых метаболических нарушений, прогноз заболевания остается неопределенным, тогда как при неонатальной кардиомиопатической форме он неблагоприятен.

У немногих больных с поздней манифестацией развивается клиническая форма заболевания, сходная с мышечной формой СРТ II недостаточности. Эта форма манифестирует обычно во втором-третьем десятилетии жизни непереносимостью физических нагрузок, миалгией, миоглобинурией и повышением уровня КФК в ответ на физическое переутомление и голод. В ряде случаев развивается миопатический синдром.

#### **Диагностика**

Дикарбоновая ацидурия обычно наблюдается во время метаболических кризов. Основными методами подтверждения диагноза служат анализ ацилкарнитинов и свободного карнитина методом ТМС и молекулярно-генетические методы. Наиболее характерным бывает увеличение концентрации плазменных ацилкарнитинов (C14:0, C14:1, C16:0, C16:1, C16:2, C18:0, C18:1, C18:2), из которых преобладает C14:1 (миристолеилкарнитин) (см. табл. 1.1).

#### **Лечение**

Во время кризов показано парентеральное введение глюкозы 8 мг/кг в минуту для купирования гипогликемии и подавления липолизиса. Вне кризов — диета, богатая углеводами (75% калорийности) и бедная жирами (7% калорийности).

Частые кормления круглосуточно 8–6 раз/24 ч с добавкой сырого зернового крахмала 1 г/кг, поздние вечерние кормления. Среднецепочечные триглицериды в виде масла (MCT oil) 2–2,5 г/кг в сутки как единственный источник жиров с добавлением левокарнитина 75 мг/кг в сутки и рибофлавина 15 мг/кг в сутки. Левокарнитин следует назначать с осторожностью, особенно в период метаболического криза, так как накопление длинноцепочечных ацилкарнитинов может приводить к нарушению ритма сердца.

#### **Профилактика**

Пренатальная диагностика возможна путем измерения активности VLCAD в культуре амниоцитов, биоптате и культуре хориона и методами ДНК-анализа, если генотип пробанда в отягощенной семье известен. Строго показан семейный скрининг бессимптомных сибсов пробанда на недостаточность VLCAD. Профилактика инфекций и голодового стресса.

#### **Прогноз**

Во многом зависит от сроков установления диагноза и назначения лечения. В большинстве случаев прогноз благоприятный.

Глава 3. Нарушения митохондриального  $\beta$ -окисления жирных кислот

Недостаточность митохондриального трифункционального белка

MIM #609015, #609016. Синоним: недостаточность длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы.

#### **История вопроса**

R. Wanders и соавт. в 1992 г. был описан пациент с тяжелой мышечной гипотонией и гипогликемией со вторых суток жизни, в дальнейшем развилась дыхательная недостаточность, гипокинетическая кардиомиопатия, смертельный исход на фоне острой сердечной недостаточности наступил на 30-е сутки жизни. В культуре кожных фибробластов была найдена недостаточность активности всех компонентов митохондриального трифункционального белка (MTP). В 1983 г. R. Glasgow и соавт. описали первого пациента с недостаточностью длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы (LCHAD), которая является одной из субъединиц MTP. В 1989 г. R. Wanders и др. идентифицировали биохимический дефект при этом заболевании.

#### **Эпидемиология**

Одно из недавно открытых наследственных заболеваний. Точная частота неизвестна, но, возможно, что оно относится к числу частых нарушений митохондриального  $\beta$ -окисления.

#### **Классификация**

Выделяют несколько клинических форм: неонатальная кардиомиопатическая; неонатальная с поражением печени; легкая с поздней манифестацией и преимущественным поражением скелетных мышц.

#### **Этиология**

Аутосомно-рецессивное, генетически гетерогенное заболевание. Недостаточность MTP может быть связана с мутациями генов, которые кодируют  $\alpha$ -субъединицу (ген HADHA, картированный на 2p23) и  $\beta$ -субъединицу (ген HADHB, картированный в этом же локусе –2p23). MTP состоит из четырех  $\alpha$ - и четырех  $\beta$ -субъединиц, катализирующих три реакции митохондриального  $\beta$ -окисления.  $\alpha$ -Субъединица выполняет функции длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы и длинноцепочечной эноил-КоА-гидратазы,  $\beta$ -субъединица — длинноцепочечной 3-кетонацил-КоА-тиолазы.

Мутации структурного гена для  $\alpha$ -субъединицы (или других доменов) MTP сопровождаются изолированной и сочетанной недостаточностью одной/трех его функций во всех тканях, фибробластах, лимфоцитах. Описана часто встречающаяся мутация гена HADHA — p.Glu474Gln, определяющая большинство случаев (60%) изолированной недостаточности LCHAD.

#### **Патогенез**

MTP, встроенный во внутреннюю митохондриальную мембрану, выполняет функции длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы, длинноцепочечной эноил-КоА-гидратазы и длинноцепочечной 3-кетонацил-КоА-тиолазы.

Дефект этого фермента приводит к нарушению продукции энергии при голодании и токсическому эффекту в результате накопления ацил-КоА-производных 3-гидрокси-длинноцепочечных жирных кислот на печень (жировая инфильтрация, холестатическая желтуха, гепатонекроз), сердечную мышцу (гипертрофическая кардиомиопатия), скелетные мышцы (мышечная гипотония, миоглобинурия, повышение активности сывороточной креатинкиназы). Отличительной особенностью недостаточности LCHAD служит более выраженное поражение печени и неврологическая симптоматика, что, по-видимому, является следствием токсического действия ацил-КоА-производных 3-гидрокси-длинноцепочечных жирных кислот.

#### **Клиническая картина**

##### **Неонатальная кардиомиопатическая форма**

Заболевание манифестирует в неонатальный период тяжелой гипертрофической кардиомиопатией в сочетании с тяжелыми нарушениями ритма сердца. Также характерна некетоцическая/гипокетоцическая гипогликемия как реакция на голодание (включая гипогликемию при родах). Прогноз неблагоприятный. Обычно летальный исход в неонатальный период или первые месяцы жизни.

##### **Неонатальная с поражением печени**

Наиболее частая форма заболевания. Возраст дебюта — от первых суток до 2 лет. У большинства больных заболевание манифестирует как синдром Рейе. Клиническая картина в виде острых приступов метаболической декомпенсации, сопровождающихся рвотой, вялым сосанием/отказом от пищи, мышечной гипотонией, гепатомегалией, гипорефлексией/арефлексией, тахипноэ, летаргией, комой, развивается как реакция на голодание или вирусные инфекции. Метаболический криз может привести к внезапной смерти. У некоторых больных отмечается прогрессирующее течение заболевания в виде прогрессирующей кардиомиопатии, мышечной гипотонии и гепатомегалии. У всех больных выявляется лактацидоз и высокая активность КФК. В ряде случаев наблюдаются периферическая полиневропатия, пигментная дегенерация сетчатки. Прогноз заболевания без лечения неблагоприятный, большинство больных умирают в возрасте до 2 лет.

##### **Форма с поздней манифестацией и преимущественным поражением скелетных мышц**

Эта форма болезни манифестирует на втором-третьем десятилетии жизни (но может манифестировать и раньше) непереносимостью физических нагрузок, миалгией, миоглобинурией и повышением уровня КФК в ответ на физическое переутомление и голод. Часто наблюдается периферическая полиневропатия и дисфункция печени. Клиническая картина сочетанной недостаточности всех трех функций MTP очень сходна с таковой при изолированной недостаточности LCHAD, но бывает более тяжелой и сопровождается ранним летальным исходом. Мышечная гипотония, клинически неотличимая от врожденной миопатии, является манифестирующим симптомом.

#### **Диагностика**

Наиболее характерным является увеличение концентрации 3-гидроксиацилкарнитинов: C16:0, C16:1, C18:0, C18:1. Уровень этих соединений определяют методом ТМС (см. табл. 1.1). Также возможно проведение ДНК-диагностики.

#### Лечение

Во время кризов показано парентеральное введение глюкозы для купирования гипогликемии и подавления липолизиса. Вне кризов — диета, богатая углеводами (75%) и бедная жирами (7%). Разработаны специализированные низкожировые продукты лечебного питания.

Глава 3. Нарушения митохондриального  $\beta$ -окисления жирных кислот

Частые кормления круглосуточно 8–6 раз/24 ч с добавкой сырого зернового крахмала 1 г/кг, поздние вечерние кормления во избежание расщепления жиров. Среднецепочечные триглицериды в виде масла (MCT oil) 2–2,5 г/кг в сутки как единственный источник жиров. Левокарнитин 75 мг/кг в сутки назначают всем пациентам для предотвращения его вторичной недостаточности. Левокарнитин следует назначать с осторожностью, особенно в период метаболического криза, так как накопление длинноцепочечных ацилкарнитинов может приводить к нарушению ритма сердца.

#### Профилактика

Пренатальная диагностика возможна путем измерения активности длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы в биоптате и культурах хориона и амниоцитов, а также методами ДНК-анализа, если генотип пробанда в отягощенной семье известен.

#### Прогноз

Ранняя диагностика и начало лечения позволяют избежать приступов метаболической декомпенсации и существенно увеличить продолжительность и качество жизни.

Глава 3. Нарушения митохондриального  $\beta$ -окисления жирных кислот

Недостаточность среднецепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот

MIM #201450.

#### История вопроса

Впервые заболевание было описано N. Gregersen и др. в 1976 г. У пациента наблюдались необъяснимые эпизоды нарушения сознания вплоть до летаргии и повышение экскреции дикарбоновых кислот со средней длиной цепи. Первичный биохимический дефект был установлен W. Rhead и др. в 1983 г.

#### Эпидемиология

Одно из самых частых нарушений митохондриального  $\beta$ -окисления. Частота заболевания в странах Европы, Великобритании и США составляет 1:8 000–1:10 000 живых новорожденных.

#### Этиология

Аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями гена среднецепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы (MCAD). Ген картирован на 1p31. Широко распространена мутация p.Lys329Glu.

#### Патогенез

MCAD принадлежит к семейству ацил-КоА-дегидрогеназ митохондриального матрикса, активный центр которых нековалентно связан с ФАД простетической группой этих ферментов. Недостаточность MCAD приводит к нарушению митохондриального  $\beta$ -окисления жирных кислот, т.е. адаптации к голоду, ухудшая продукцию энергии. Расщепление жиров сопровождается накоплением в митохондриях ацил-КоА-производных среднецепочечных жирных кислот и их транспортом через ЦНС. Эти производные (в сочетании с гипогликемией) оказывают токсическое действие на ЦНС, что часто вызывает отек и набухание головного мозга.

Ацил-КоА-эфиры среднецепочечных жирных кислот могут быть метаболизированы через альтернативные пути, что приводит к увеличению продукции среднецепочечных дикарбоновых кислот (C6–C12). Накопление ацил-КоА-производных, угнетающих митохондриальное  $\beta$ -окисление, стимулирует включение жирных кислот в триглицериды, что приводит к жировой инфильтрации ткани печени.

#### Классификация

Отдельных клинических форм болезни не выделяют.

#### Клинические проявления

Клиническая симптоматика достаточно разнообразна — от синдрома внезапной смерти младенца до бессимптомных форм. Течение заболевания волнообразное. Обычно заболевание манифестирует от 2 дней до 6,5 лет, наиболее часто — от 6 мес до 2 лет. В 50% случаев заболевание дебютирует в неонатальном периоде. Нередко заболевание манифестирует как синдром Рейе в виде острых приступов рвоты (66%), отказа от пищи, мышечной гипотонии, тахипноэ вплоть до остановки дыхания (48%), остановки сердца (36%), летаргии (84%), комы, как реакции на голодание. Приступы метаболической декомпенсации могут провоцироваться различными инфекционными заболеваниями. Эти приступы сопровождаются неклеточной/гипокетотической гипогликемией. На высоте приступа может наступить внезапная смерть (около 25% случаев). Иногда приступы сопровождаются эпилептическими приступами (43%), метаболическим ацидозом, гипераммониемией, в некоторых случаях наблюдается увеличение размеров печени.

#### Диагностика

Конъюгация ацил-КоА-эфиров среднецепочечных жирных кислот с глицином, карнитином и/или глюкуронидом приводит к накоплению таких метаболитов, как гексаноилглицин, фенилпропионилглицин, октаноилглицин, октаноилкарнитин, октаноилглюкуронид или суберилглицин. Экскреция первых двух глициновых производных характерна для недостаточности MCAD.

Наиболее специфическими маркерами недостаточности MCAD служат профиль ацилкарнитиновых эфиров в крови, характерным является повышенная концентрация C8-ацилкарнитина наряду с C6-, C10- и C10:1-ацилкарнитинами (см. табл. 1.1).

#### Лечение

Во время кризов показано парентеральное введение глюкозы 8 мг/кг в минуту для купирования гипогликемии и подавления липолизиса; бензоата натрия до 500 мг/кг в сутки — для купирования гипераммониемии. Вне кризов — диета, богатая углеводами (75%) и бедная жирами (7%).

Частые кормления круглосуточно 8–6 раз в сутки с добавкой сырого зернового крахмала 1 г/кг. Левокарнитин назначают в дозе 50–100 мг/кг в сутки.

#### Профилактика

Пренатальная диагностика этически сомнительна в виду купируемости симптомов заболевания, но возможна путем измерения активности MCAD в культуре амниоцитов, биоптате и культуре хориона, методами ДНК-анализа. Показано обследование всех sibсов (включая бессимптомных) молекулярно-генетическими или биохимическими методами, поскольку заболевание характеризуется острыми метаболическими кризами. Во многих странах Европы проводится массовый скрининг новорожденных на это заболевание.

#### Прогноз

При своевременном купировании приступов и профилактике их возникновения прогноз достаточно благоприятный.

Глава 3. Нарушения митохондриального  $\beta$ -окисления жирных кислот

Недостаточность короткоцепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот  
MIM #201470.

#### История вопроса

Заболевание впервые было описано B. Amendt и др. в 1987 г. Авторы наблюдали двух пациентов из неродственных семей с неонатальным метаболическим ацидозом. В моче была найдена этилмалоновая кислота и установлена недостаточность фермента SCAD в ККФ. Спектр клинических проявлений у пациентов с недостаточностью SCAD достаточно широк: от практически бессимптомного течения до ранних форм с острым летальным исходом.

#### Эпидемиология

Частота заболевания 1:14 000 живых новорожденных.

#### Этиология

Аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями гена митохондриальной короткоцепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы. Ген картирован на 12q22-qter.

#### Патогенез

Недостаточность SCAD (в отличие от MCAD и VLCAD) не влияет на продукцию энергии из метаболического пути  $\beta$ -окисления жирных кислот и на кетогенную реакцию в условиях голодания, так как  $3/4$  длинноцепочечных жирных кислот окисляются выше метаболического блока. Механизмы молекулярного патогенеза недостаточности SCAD изучены недостаточно, и широкий клинический полиморфизм заболевания не ясен. Представляется очевидным, что ведущим в патогенезе заболевания становится токсическое действие бутирил-КоА и его производных, осложняющееся при наиболее тяжелых формах генерализованными нарушениями метаболизма в виде метаболического ацидоза, лактат-ацидоза, гипогликемии, гипераммониемии. При морфологическом и гистохимическом исследовании биоптатов и аутоптов тканей выявляют жировую инфильтрацию печени, внутриканальцевый холестаз, фокальный гепатоцеллюлярный некроз, инволюцию тимуса, отек мозга, гипотрофию миофибрилл, превалирование миофибрилл I типа, миопатию со снижением числа митохондрий и активности ферментов КДЦМ. Эти данные могут объяснить повышенную склонность к инфекциям, мышечную симптоматику у больных и наличие признаков нарушения дыхательной цепи митохондрий у одного больного. Большинство других проявлений остается необъясненным.

#### Классификация

Проявления болезни исключительно разнообразны. Отдельные клинические формы не выделяют.

#### Клинические проявления

Обычно заболевание начинается в первые дни или месяцы жизни. При дебюте заболевания в неонатальный период первыми признаками служат вялое сосание/отказ от пищи, рвота, тахипноэ, тахикардия, летаргия, тяжелая задержка психомоторного развития, эпилептические приступы, гепатомегалия, миопатия, гипераммониемия, гипогликемия. Исход после перенесенных метаболических кризов различный — от полного купирования симптоматики до летального исхода в первые дни жизни.

При начале в первые месяцы жизни ведущими клиническими симптомами являются вялое сосание/отказ от пищи, задержка физического и психомоторного развития, мышечная слабость и гипотония, микроцефалия. В некоторых случаях заболевание начинается с дыхательных расстройств, как правило, на фоне инфекционных заболеваний, прогрессирующей деформации грудной клетки и позвоночника, мышечной гипотонии и гипотрофии конечностей, задержки психомоторного развития. Иногда у пациентов основной симптомокомплекс включает пирамидный синдром в виде повышения мышечного тонуса, оживления сухожильных рефлексов, а также нистагм, задержку речевого развития и поведенческие нарушения. Описано несколько случаев с «мягким» течением заболевания, манифестирующего на четвертом десятилетии жизни. Основным синдромом при этом является медленно прогрессирующий миопатический синдром.

#### Лечение

Методов эффективного лечения не описано. Симптоматическая терапия включает купирование гипогликемии парентеральным введением глюкозы и гипераммониемии — бензоатом натрия.

#### Профилактика

Пренатальная диагностика не описана, но, по-видимому, возможна путем определения активности SCAD в культуре амниоцитов, биоптате и культуре хориона, а также методами ДНК-анализа, если генотип пробанда в отягощенной семье известен.

#### Прогноз

При ранней манифестации заболевания прогноз по заболеванию неблагоприятный.

Глава 3. Нарушения митохондриального  $\beta$ -окисления жирных кислот

Глутаровая ацидемия II типа

MIM #231680. Синоним: множественная недостаточность ацил-КоА-дегидрогеназ жирных кислот.

#### История вопроса

В 1976 г. H. Przyrembel и др. в турецкой семье наблюдали случай тяжелого заболевания с ранней манифестацией, гипогликемией, метаболическим ацидозом и характерным резким запахом от мочи и тела ребенка, запах «потных ног». В моче была обнаружена в большой концентрации глутаровая кислота.

#### Эпидемиология

Частота заболевания 1:300 000 живых новорожденных.

#### Этиология

Аутосомно-рецессивное заболевание. Обусловлено мутациями в трех различных генах, кодирующих  $\alpha$ - или  $\beta$ -субъединицу электронно-транспортного флавопротеина (ETP), или в гене ЭТФ: убихинооксиредуктазы (ETPDH). Гены картированы на хромосомах 15q23, 19q13 и 4q32 соответственно.

#### Патогенез

ETP и ETPDH — кодируемые ядерными генами белки, с помощью которых электроны, накопленные при митохондриальном  $\beta$ -окислении жирных кислот при участии ФАД-содержащих ацил-КоА-дегидрогеназ, а также при участии диметилглициндегидрогеназы и саркозиндегидрогеназы (компоненты боковой дыхательной цепи митохондрий), входят в дыхательную цепь митохондрий, осуществляющую транспорт электронов к молекулярному кислороду. ФАД в качестве простетических групп ацил-КоА-дегидрогеназ может существовать в окисленном, полувосстановленном и полностью восстановленном состоянии, что позволяет им акцептировать два электрона от субстрата и переносить их порциями к коэнзиму Q (убихинону), компоненту дыхательной цепи. Девять митохондриальных флавопротеиновых дегидрогеназ переносят электроны в ETP/ETPDH боковую дыхательную цепь. Если имеется полная недостаточность ETP или ETPDH (тяжелый фенотип), то она сопровождается функциональной недостаточностью многих дегидрогеназ, включая SCAD, MCAD, LCAD, VLCAD, глутарил-КоА-дегидрогеназу, изовалерил-КоА-дегидрогеназу, диметилглициндегидрогеназу и саркозиндегидрогеназу, и накоплением в тканях их субстратов. Ряд субстратов, накапливающихся в биологических жидкостях и тканях, становятся продуктами вторичных метаболических превращений: гидролиза накопленных КоА-эфиров, карбоксилирования, или окисления



в микросомах,  $\beta$ -окисления в пероксисомах, конъюгации с глицином. Изовалериановая кислота обуславливает запах «потных ног». Существенно, что, по крайней мере, 7 первых дегидрогеназ из числа перечисленных выше чувствительны к недостаточности рибофлавина. Патогенетические механизмы возникновения неклеточической гипогликемии, гипераммониемии и гипогликемии, общие для дефектов митохондриального  $\beta$ -окисления жирных кислот, включают нарушение продукции ацетил-КоА, снижение синтеза N-ацетилглутамата и нарушение активации пируваткарбоксилазы.

Гипераммониемия отчасти объясняет энцефалопатию при метаболических кризах. Ведущим патогенетическим механизмом становится токсический эффект субстратов блокированных реакций при мягкой форме — на ткань скелетных мышц (липидная вакуолизация). При тяжелых неонатальных формах — на ткань печени (жировая инфильтрация, цирроз), сердечной мышцы (отложение липидов), почек (кистозное перерождение, жировая инфильтрация), мозга (фокальная дисплазия коры, уменьшение количества извилин, нарушение нейрональной миграции). Накопление длинноцепочечных ацил-карнитиновых эфиров в митохондриях может индуцировать дефект в клеточном поглощении свободного карнитина, что ведет к вторичной карнитиновой недостаточности и нарушению карнитинового гомеостаза. Кроме того, это накопление ведет к нарушениям сердечного ритма. Причина возникновения врожденных пороков развития и лицевых дисморфий при болезни не ясна. Считают, что они могут быть следствием токсического действия метаболита (метаболитов) на эмбриогенез или значимости ETPDH или всей этой части электрон-транспортирующей цепи для эмбрионального развития. Большая часть диагностированных больных имеют недостаточность ETPDH, но клинический полиморфизм найден при мутациях в каждом из трех генов. Найдены различия в клинической тяжести полной недостаточности ETP и ETPDH. Только недостаточность ETPDH сопровождается врожденными пороками развития и дисморфиями, что может быть обусловлено более низкой остаточной активностью ферментов  $\beta$ -окисления жирных кислот. Накопление информации о молекулярных механизмах мутаций позволит прояснить генофенотипические корреляции и различия в патогенезе.

#### Классификация

Выделяют три клинические формы заболевания: неонатальную форму с врожденными пороками развития; неонатальную форму без врожденных пороков развития; доброкачественную форму, или этилмалоновую/адипиновую ацидурию.

#### Клинические проявления

##### Тяжелая неонатальная форма с врожденными пороками развития

Как правило, при данной форме заболевания больные дети рождаются недоношенными. Заболевание имеет быстро прогрессирующее течение, проявляется с рождения. У таких пациентов наблюдаются краниофациальные дисморфии, напоминающие таковые при синдроме Целлвегера: высокий лоб, гипертелоризм, гипоплазия лица по средней линии, низко посаженные ушные раковины. Характерны врожденные пороки развития: мышечные дефекты передней брюшной стенки, гипоспадия, искривление полового члена. Метаболический ацидоз и тяжелая неклеточическая гипогликемия обычно развиваются в первые 24 ч, сопровождаясь генерализованной мышечной гипотонией, гепатомегалией, нефромегалией. Часто отмечается характерный запах по типу «потных ног». Неблагоприятный исход в неонатальный период (в первую неделю жизни) на фоне летаргии и комы.

##### Глава 3. Нарушения митохондриального $\beta$ -окисления жирных кислот

##### Тяжелая неонатальная форма без врожденных пороков развития

Как правило, больные рождаются раньше гестационного срока. Первые симптомы заболевания находят в неонатальный период. Метаболический ацидоз и тяжелая неклеточическая гипогликемия, сопровождающиеся мышечной гипотонией, гепатомегалией, нефромегалией, иногда наблюдается поликистоз почек, характерен запах «потных ног». В большинстве случаев развивается печеночная недостаточность. Часто неблагоприятный исход наступает в неонатальном периоде от сердечной недостаточности при тяжелой кардиомиопатии и нарушений сердечного ритма. У части больных с началом заболевания в неонатальном периоде или на первом году жизни развивается респираторный дистресс-синдром или Рейе-подобный синдром. Заболевание протекает в виде острых приступов рвоты, отказа от пищи, мышечной гипотонии, тахипноэ, летаргии, комы на фоне тяжелой неклеточической гипогликемии, метаболического ацидоза как реакция на голодание или вирусные инфекции.

##### Форма с поздним дебютом или этилмалоновая/адипиновая ацидурия

Первые клинические симптомы могут появиться в неонатальный период, в детстве (4–6 лет) и даже во взрослом возрасте. Течение заболевания волнообразное. Заболевание протекает в виде острых приступов рвоты, гипогликемии, метаболического ацидоза, комы, гепатомегалии, миопатического синдрома, сопровождающихся мышечными болями и нарастающей мышечной слабостью при физических нагрузках.

У нескольких больных наблюдалась еще более мягкая форма, проявляющаяся только миопатическим синдромом. Болезнь манифестирует миопатией на первом-втором десятилетии жизни, которая течет хронически и сопровождается миалгиями, непереносимостью физических нагрузок.

У части больных наблюдается улучшение состояния при назначении рибофлавина. Четких клинических маркеров рибофлавин-чувствительной формы не существует.

#### Лечение

Методов эффективной терапии для неонатальных форм не разработано. Пациентам с GA2 рекомендуется диета с ограничением длинноцепочечных (натуральных) жиров до 10–20% от суточного калоража, с низким содержанием белка для снижения избыточного потребления изолейцина, лейцина, лизина, триптофана и валина; частые приемы пищи (максимальный интервал, в том числе ночной, не должен превышать 8 часов), ограничение длительных физических нагрузок, исключение голодания. Обосновано применение лекарственных препаратов: 1) с рибофлавином для стабилизации комплекса ETF/ETFDH, 2) левокарнитином для поддержания его нормального уровня и 3) идебенонем (Q10).

Во время кризов показано парентеральное введение глюкозы при гипогликемии, бензоата натрия до 500 мг/кг в сутки — при гипераммониемии.

#### Профилактика

Пренатальная диагностика возможна путем определения спектра органических кислот в амниотической жидкости на II триместре беременности (глутаровая, адипиновая, субериновая, себациновая кислоты, изовалерилглицин) или методами ДНК-диагностики, если генотип пробанда известен.

#### Прогноз

Прогноз по заболеванию неблагоприятный.

##### Глава 3. Нарушения митохондриального $\beta$ -окисления жирных кислот

##### Список литературы

1. Темин П.А., Казанцева Л.З. Наследственные нарушения нервно-психического развития у детей. М.: Медицина, 2001. С. 432.
2. Краснополяская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ: Справочное пособие для врачей. М.: Фохат, 2005. 364 с.

3. Bennett M.J., Rinaldo P., Strauss A.W. Inborn errors of mitochondrial fatty acid oxidation // Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. 2000. Vol. 37. P. 1–44.
4. Boer den M.E.J., Dionisi-Vici C. Mitochondrial trifunctional protein deficiency: a severe fatty acid oxidation disorder with cardiac and neurologic involvement // J. Pediatr. 2003. Vol. 142, N 6. P. 684–689. Doi:10.1067/mpd.2003.231.
5. Boer den M.E.J., Wanders R.J.A., Morris A.A.M. et al. Long-chain 3-hydroxyacylCoA dehydrogenase deficiency: clinical presentation and follow-up of 50 patients // Pediatrics. 2002. Vol. 109, N 1. P. 99–104, 114.
6. Knottnerus S.J.G., Bleeker J.C., Wüst R.C.I. et al. Disorders of mitochondrial long-chain fatty acid oxidation and the carnitine shuttle // Rev. Endocr. Metab. Disord. 2018. Vol. 19. P. 93–106. <https://doi.org/10.1007/s11154-018-9448-1>.
7. Rinaldo P., Matern D., Bennett M.J. Fatty acid oxidation disorders // Annu Rev. Physiol. 2002. Vol. 64. P. 477–502.
8. Sklirou E., Alodaib A.N., Dobrowolski S.F. et al. Physiological Perspectives on the Use of Triheptanoin as Anaplerotic Therapy for Long Chain Fatty Acid Oxidation Disorders // Front. Genet., 15 January 2021 | <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.598760>.
9. Wilcken B., Wiley V., Hammond J., Carpenter K. Screening newborns for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry // New Engl. J. Med. 2003. Vol. 348. P. 2304–2312.

#### Глава 4. Лизосомные болезни накопления

Лизосомные болезни накопления (ЛБН) относятся к числу редких наследственных заболеваний. Частота отдельных форм составляет от 1:40 000 до 1:1 000 000, а суммарная частота ЛБН оценивается 1:5 000–1:7 000 живых новорожденных. На сегодняшний день известно около 70 различных форм ЛБН (рис. 4.1). Клинические проявления ЛБН чрезвычайно разнообразны — от ранних форм, манифестирующих водянкой плода, до легких, доброкачественных заболеваний, проявляющихся на 5–6-м десятилетии и существенно не влияющих на качество и продолжительность жизни. Молекулярные механизмы этиопатогенеза ЛБН сходны. Все они обусловлены мутациями структурных генов, контролирующих процесс внутрилизосомного гидролиза таких макромолекул, как гликозаминогликаны, гликолипиды, гликопротеины. Мутации соответствующих генов могут нарушать синтез, созревание или транспорт самих лизосомных ферментов, белков-активаторов или белков, контролирующих транспорт субстратов, подлежащих гидролизу.

Достижения последних лет привели к созданию эффективных методов метаболической коррекции ЛБН. Прежде всего это ферментная заместительная терапия, а также терапия с ограничением синтеза субстрата, фармакологические шапероны и трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).

#### Глава 4. Лизосомные болезни накопления

##### GM1-ганглиозидоз

MIM #230500. Синонимы: семейная младенческая амавротическая идиотия с поражением внутренних органов, болезнь Ландинга, генерализованный ганглиозидоз Норманна–Ландинга.

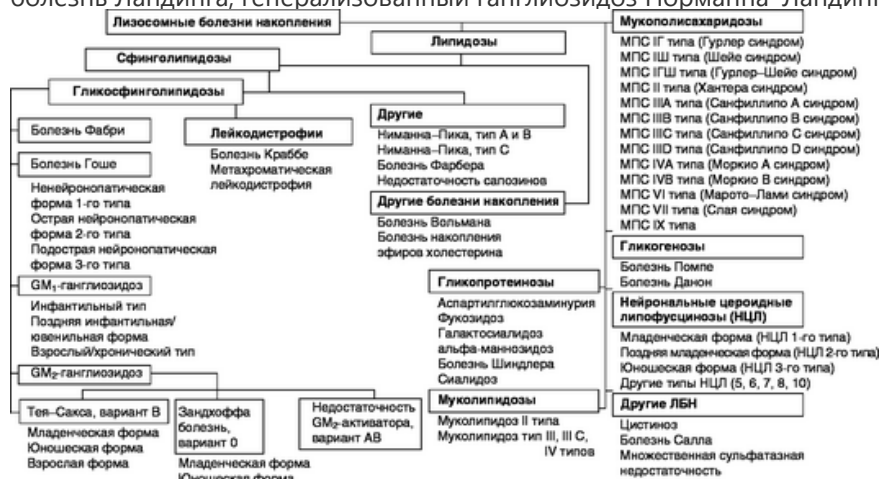


Рис. 4.1. Классификация лизосомных болезней накопления

#### История вопроса

В 1959 г. М. Norman и др. описали пациента с неизвестной формой амавротической идиотии — болезнь Тей–Сакса с поражением внутренних органов. Одновременно с ними В. Landing и др. описали новое заболевание, получившее название «семейный нейровисцеральный липидоз». Биохимическими методами было найдено накопление GM1-ганглиозидов в мозге и внутренних органах, что позволило выделить самостоятельную форму — генерализованный ганглиозидоз (болезнь Ландинга, генерализованный ганглиозидоз Норманна–Ландинга).

#### Эпидемиология

Частота заболевания составляет в среднем 1:40 000. В Японии наблюдается высокая частота взрослой формы болезни.

#### Классификация

На основании клинических проявлений, биохимических и молекулярно-генетических данных заболевание подразделяют на три формы: острую младенческую (тип 1); позднюю младенческую/юношескую (тип 2); взрослую/хроническую (тип 3).

#### Этиология

Аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями гена GLB1, кодирующего лизосомную β-D-галактозидазу. Ген GLB1 картирован на 3p21–p14.2.

#### Патогенез

Недостаточность фермента приводит к нарушению деградации в лизосомах ганглиозида GM1, служащего важной составляющей мембран нейронов, и нарушению деградации кератансульфата — гликозаминогликана, являющегося необходимым компонентом экстраклеточного матрикса хрящевой ткани.

Накопление GM1-ганглиозида и его сиалопродуктов, слабо растворимых в воде, сопровождаясь цитотоксическим эффектом, приводит к дисфункции и гибели нейронов (нейрональный липидоз) в коре, стволе головного мозга, спинном мозге, нервных сплетениях, базальных ганглиях.

Церебральная дисфункция первично бывает следствием накопления GM1 в клеточных мембранах, что сопровождается нарушением роста нейронов, их строения, синаптической дисфункцией. Галактозосодержащие олигосахариды накапливаются во внутренних органах, что служит причиной гепатоспленомегалии, а также в сердечной мышце (кардиомиопатия) и скелетных мышцах (миопатия) и экскретируются с мочой. Нарушение

деградации кератансульфата сопровождается накоплением продуктов его деградации в хрящевой ткани и приводит к скелетным деформациям.

#### Клиническая картина

##### Младенческая форма

В большинстве случаев после короткого, относительно нормального периода развития, обычно в 3–6 мес, возникают первые симптомы заболевания, у некоторых — сразу после рождения. Манифестными симптомами в неонатальный период являются нарушение вскармливания (отказ от еды, слабость сосания, отрицательная весовая кривая, срыгивания), генерализованный или локальный отек конечностей, гипертрихоз, диффузная мышечная гипотония. В дальнейшем происходит регресс психомоторного развития, диффузная мышечная гипотония трансформируется в мышечную ригидность, также выявляются сухожильная гиперрефлексия, патологические рефлексы, высокие стартол-рефлексы на звуковые раздражители, судороги, гипотрофия, бульбарно-псевдобульбарный синдром, корковая глухота и слепота. Дизморфические черты лица (запавшая переносица, удлинённый фильтр, гипертрофия десен, макрогlossия, глубоко посаженные глаза) и скелетные дисплазии по типу множественного дизостоза, а также атрофия межкостных мышц формируются в первые месяцы жизни и имеют разную степень выраженности (рис. 4.2). Во втором полугодии жизни, как правило, наблюдается гепатоспленомегалия, иногда — асцит. В 50% случаев — макулодистрофия по типу «вишневой косточки». У новорожденных рентгенологически находят периостальные наросты в области диафизов длинных трубчатых костей и ребер, позже — картину множественного дизостоза. В редких случаях наблюдается кардиомиопатия с признаками сердечной недостаточности. Течение заболевания прогрессирующее, смертельный исход через 2–3 года от начала болезни.

##### Поздняя младенческая/юношеская форма

Возраст начала заболевания — на первом году жизни или в возрасте от 2 до 6 лет. Течение заболевания медленно прогрессирующее, чаще дебютирует задержкой психомоторного развития. На втором году жизни появляются миоклонические и генерализованные тонико-клонические судороги, нарастает мышечный тонус вплоть до децеребрационной/декортикационной ригидности, развивается атрофия зрительных нервов. Краниофациальные дисморфии, множественный дизостоз, гепатоспленомегалия и симптом «вишневой косточки» на глазном дне не обнаруживают. Неблагоприятный исход наступает до 3 лет от начала заболевания.



Рис. 4.2. Фенотипические особенности пациентов с GM<sub>1</sub>-ганглиозидозом

При позднем дебюте болезни основными симптомами бывают динамическая атаксия, дизартрия, хореоатетоз, мышечная гипотония, трансформирующаяся в спастический тетрапарез, утрата ранее приобретенных навыков, судороги (парциальные и/или генерализованные тонико-клонические), склонность к частым инфекциям, особенно верхних дыхательных путей. Смертельный исход на втором десятилетии или позднее.

##### Хроническая (взрослая) форма

Возраст начала заболевания — на первом десятилетии жизни (3–8 лет). Болезнь дебютирует чаще всего мозжечковой симптоматикой (динамическая атаксия, дизартрия, атипичная спинocerebellарная дегенерация). В дальнейшем присоединяются экстрапирамидные (торсионно-дистонические гиперкинезы, тремор, дистония) и пирамидные расстройства (центральные парезы и параличи). Заболевание часто расценивается как юношеский паркинсонизм. Редко возникают судороги, нарушения зрения не отмечается, интеллект не страдает. Практически у всех больных наблюдается спондилодисплазия позвоночника легкой степени. Течение заболевания для всех форм неуклонно прогрессирующее.

#### Глава 4. Лизосомные болезни накопления

##### Диагностика

При МРТ головного мозга — диффузная гипомиелинизация и повышение интенсивности сигнала в области базальных ганглиев (рис. 4.3). Дополнительным тестом служит повышение в моче галактоолигосахаридов и незначительное повышение кератансульфата. При исследовании биоптата костного мозга, печени находят «пенистые» клетки — гистиоциты с большим количеством вакуолей. При биохимических исследованиях в лейкоцитах крови, ККФ, аутоптатах органов определяется значительное снижение активности фермента β-D-галактозидазы (менее 10% нормы).

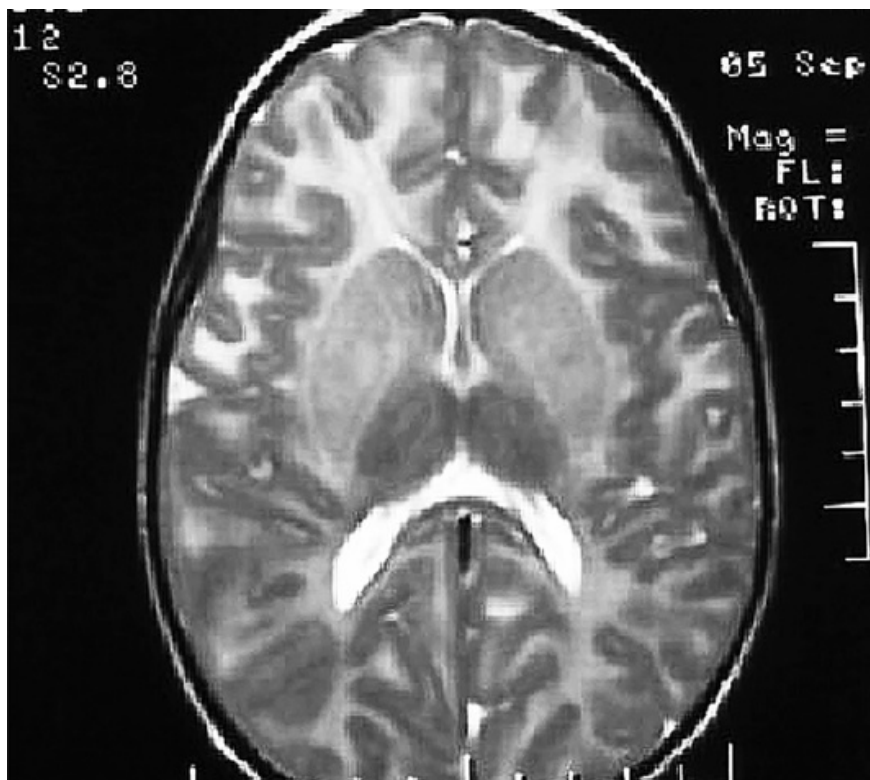


Рис. 4.3. МРТ головного мозга пациента с GM<sub>1</sub>-ганглиозидозом. Диффузная гипомиелинизация головного мозга

#### Лечение

Методов эффективной терапии не разработано. Проводится симптоматическая терапия. Для лечения форм с высокой остаточной активностью фермента разрабатываются методы лечения с применением фармакологических шаперонов.

#### Профилактика

Пренатальная диагностика возможна путем определения активности лизосомной  $\beta$ -D-галактозидазы в культуре амниоцитов, биоптате хориона или методами ДНК-анализа, если генотип пробанда известен.

#### Прогноз

Прогноз неблагоприятный.

Глава 4. Лизосомные болезни накопления

GM2-ганглиозидозы

MIM #272800, #268800, #272750. Синонимы: болезнь Тея–Сакса, болезнь Зандгоффа.

#### История вопроса

В 1969 г. S. Okada и J. O'Brien выявили снижение активности фермента гексозаминидазы A (Hex A) у евреев-ашкенази, страдающих болезнью Тея–Сакса. В дальнейшем K. Sandhoff обнаружил недостаточность гексозаминидаз A и B (Hex A, Hex B) при клинически сходном заболевании — болезни Зандгоффа. Другой генетический вариант заболевания, связанный с недостаточностью GM<sub>2</sub>-активатора, был описан H. Sakuraba и др. в 1999 г.

#### Эпидемиология

Относятся к редким наследственным заболеваниям. Болезнь Тея–Сакса с высокой частотой встречается среди евреев-ашкенази: 1:3 000 живых новорожденных.

#### Классификация

На основании клинических проявлений, биохимических и молекулярно-генетических данных заболевание подразделяют на три клинические формы: острую младенческую (тип 1); позднюю юношескую (тип 2); взрослую/хроническую (тип 3).

#### Этиология

Аутосомно-рецессивные заболевания, обусловленные мутациями трех разных генов:

$\alpha$ -субъединицы гексозаминидазы A, ген картирован на 15q23–q24;

$\beta$ -субъединицы гексозаминидазы A ( $\alpha\beta$ )<sub>2</sub> и гексозаминидазы B ( $\beta$ )<sub>2</sub>, ген картирован на 5q13;

белка-активатора (солюбилизирующего GM<sub>2</sub>-ганглиозид); ген картирован на 5q32–33.

#### Патогенез

Недостаточность гексозаминидазы A и белка-активатора приводит к нарушению деградации в лизосомах ганглиозида GM<sub>2</sub>, служащего важным компонентом мембран нейронов. Накопление GM<sub>2</sub>-ганглиозида и GA<sub>2</sub>-гликолипида в лизосомах нейронов приводит к их набуханию за счет увеличения размеров и числа лизосом, морфологически обнаруживаемых как «тельца включения», далее — к прогрессирующей дисфункции и гибели нейронов головного мозга.

#### Клиническая картина

##### Младенческая форма

В большинстве случаев после короткого относительно нормального развития обычно на 3–5 мес жизни возникают первые симптомы заболевания: задержка моторного развития и роста, мышечная гипотония, снижение реакции на внешние раздражители. В дальнейшем появляются стартл-рефлексы на резкие, но негромкие звуки по типу рефлекса Моро. С течением заболевания продолжается утрата приобретенных к тому времени навыков: нарастает мышечная гипотония и слабость, дети утрачивают способность удерживать голову. На первых стадиях заболевания судороги наблюдаются редко, чаще всего они присоединяются через несколько месяцев после начала болезни. Иногда начальными симптомами бывают снижение зрения с сохранной реакцией зрачков на свет, при офтальмоскопии обнаруживают симптом «вишневой косточки». К 8–10 мес жизни учащаются стартл-рефлексы, и происходит практически полная утрата интереса к окружающему миру. В большинстве случаев в конце первого года жизни наблюдаются судороги (генерализованные тонико-клонические, парциальные приступы), трудно поддающиеся коррекции АЭТ. Также отмечается прогрессирующий прирост головы (макроцефалия), что объясняется реактивным

глиозом нейронов. Заболевание неуклонно прогрессирует. На втором году жизни, как правило, развивается децеребрационная ригидность, бульбарно-псевдобульбарный синдром, учащаются судороги. Прогноз неблагоприятный, смертельный исход — через 2–4 года от начала заболевания.

#### Поздняя младенческая/юношеская формы

Заболевание обычно начинается на первом десятилетии жизни (от 2 до 10 лет). Первым симптомом, как правило, бывает незаметно возникающая неустойчивость, неловкость при быстрой ходьбе и беге. Наряду с нарушением ходьбы и неустойчивостью в позе Ромберга отмечаются интенционный тремор и дискоординация в руках. Расстройства речи возникают рано и носят сложный мозжечково-дизартрический характер. К другим типичным проявлениям GM<sub>2</sub>-ганглиозидоза относятся экстрапирамидные расстройства в виде разнообразных гиперкинезов: миоклонических, хореоформных, атетоидных, дистонических и др. В некоторых случаях медленно прогрессирующая мышечная дистония может быть единственным клиническим симптомом болезни. Различные виды эпилептических приступов (генерализованные тонико-клонические, миоклонические) появляются в конце первой декады жизни. У половины больных встречаются психиатрические нарушения: неадекватное поведение, повышенная аффективная возбудимость, ажитация, психотическая депрессия, психозы, галлюцинации, делирий. Эти симптомы часто расценивают как шизофреноподобный синдром. Эпизоды агрессивности или повышенной аффективной возбудимости сменяются эпизодами апатии, адинамии и снижения интереса к окружающему. Происходит более медленное нарастание интеллектуального дефицита по сравнению с младенческой формой заболевания. На поздних стадиях болезни возникают снижение зрения и изменения на глазном дне (частичная атрофия зрительных нервов, дегенерация макулы по типу «вишневой косточки», пигментная дегенерация сетчатки). По мере прогрессирования заболевания развиваются децеребрационная или декортикационная ригидность, органическая деменция, учащаются судороги. Длительность течения болезни составляет в среднем 10–15 лет. В большинстве случаев причиной смерти становятся инфекционные осложнения.

Также описаны формы заболевания, которые протекают с клинической картиной спиноцереbellарной дегенерации (атипичной болезни Фридрейха), бокового амиотрофического склероза и спинальной мышечной атрофии детского возраста (болезнь Кугельберга–Веландера). Встречается взрослая/хроническая форма заболевания, которая в большинстве случаев протекает с клинической картиной спиноцереbellарной дегенерации или атипичной болезни Фридрейха.

#### Глава 4. Лизосомные болезни накопления

##### Диагностика

При всех формах заболевания изменений со стороны ЦСЖ не выявляют. На начальных стадиях младенческой формы GM<sub>2</sub>-ганглиозидоза в базальных ганглиях и белом веществе больших полушарий мозга, по данным КТ головного мозга, обнаруживают снижение плотности, а по данным МРТ — гиперинтенсивные очаги (T2W). На второй и третьей стадии болезни происходит дальнейший распад белого вещества, и визуализируется грубая корково-подкорковая атрофия. При поздней младенческой/юношеской и взрослой формах GM<sub>2</sub>-ганглиозидоза при КТ/МРТ головного мозга выявляют атрофию коры головного мозга и мозжечка (особенно червя) (рис. 4.4).

В некоторых случаях, при этих формах болезни нейрорадиологическая картина соответствует норме.

При офтальмоскопии обнаруживают симптом «вишневой косточки».

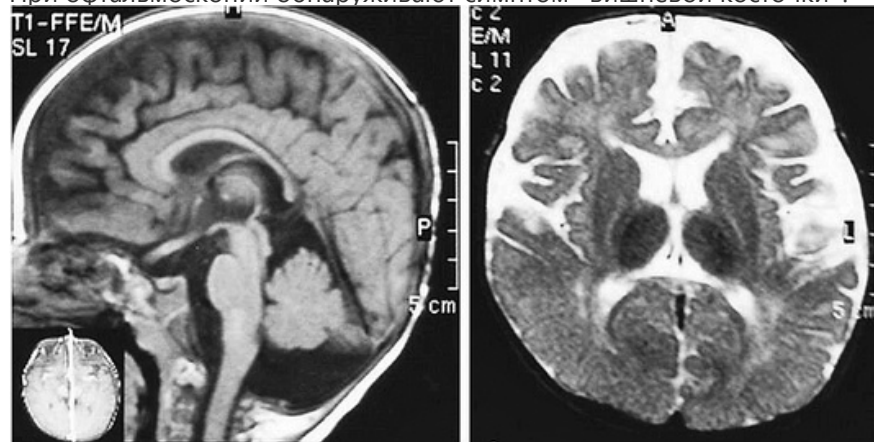


Рис. 4.4. МРТ головного мозга пациентки 11 лет с GM<sub>2</sub>-ганглиозидозом (болезнь Зандгоффа). Атрофия коры головного мозга и мозжечка

По данным КЭЭГ изменения неспецифические, в виде преобладания медленных волн и/или эпилептической активности. При поздней младенческой/юношеской и взрослой формах болезни по данным ЭНМГ регистрируется спонтанная активность (фасцикуляции, фибриллярные потенциалы), а также высокоамплитудные и полифазные потенциалы с передних рогов спинного мозга при нормальной скорости проведения по периферическим нервам.

#### Лечение

В настоящее время эффективных методов лечения не разработано, показано проведение симптоматической терапии. ТГСК рассматривается как возможный способ лечения при поздней младенческой/юношеской и взрослой формах GM<sub>2</sub>-ганглиозидоза. Описано несколько случаев применения препарата Завеска<sup>®</sup> (миглустат) (компания «Actelion», Швейцария) с целью ограничения синтеза субстрата при юношеской форме болезни Зандгоффа. У пациентов отмечалось замедление темпов прогрессирования заболевания, при ранних формах болезни препарат неэффективен.

#### Профилактика

Возможно проведение пренатальной диагностики биохимическими методами или молекулярно-генетическими, если генотип пробанда известен.

#### Прогноз

Прогноз по заболеванию при поздних формах заболевания более благоприятный, чем при раннем начале заболевания.

#### Глава 4. Лизосомные болезни накопления

##### α-Маннозидоз

MIM #248500. Синонимы: недостаточность лизосомальной α-D-маннозидазы, α-маннозидоз II типа.

**α-Маннозидоз** — наследственное аутосомно-рецессивное заболевание из группы лизосомных болезней накопления, возникающее в результате недостаточности лизосомного фермента α-D-маннозидазы и

характеризующееся задержкой психомоторного развития, снижением интеллекта, негрубыми изменениями черт лица по типу «гаргоилизма», множественным дизостозом, тугоухостью различной степени тяжести, гепатомегалией, грыжами.

#### **История вопроса**

R. Ockerman в 1967 г. подробно описал мальчика с лизосомным заболеванием, по клиническим признакам напоминающим синдром Гурлер, но отличающимся от данного заболевания накапливаемым материалом. У пациента отмечались изменения черт лица по типу «гаргоилизма», мышечная гипотония, поясничный «гиббус», умеренная гепатоспленомегалия, венрикуломегалия, гипогаммаглобулинемия. Неблагоприятный исход наступил в возрасте 4,5 лет от внезапно возникшего отека головного мозга. При аутопсии было обнаружено накопление патологического субстрата в коре, стволе головного мозга, спинном мозге, сетчатке. Было зарегистрировано значительное повышение маннозы в печени и снижение активности  $\alpha$ -D-маннозидазы в тканях.

#### **Эпидемиология**

Редкое наследственное заболевание, точная частота неизвестна. В Австралии частота заболевания 1:500 000 живых новорожденных.

#### **Классификация**

Изначально  $\alpha$ -маннозидоз подразделяли на два типа: 1-й тип — тяжелый, с выраженной гепатомегалией и тяжелыми инфекционными осложнениями, приводящими к неблагоприятному исходу в раннем возрасте; 2-й тип — более доброкачественный, характеризующийся интеллектуальными нарушениями, снижением слуха и большей продолжительностью жизни — до подросткового и взрослого возраста.

Как показали дальнейшие исследования, для  $\alpha$ -маннозидоза характерен выраженный клинический полиморфизм, поэтому в последнее время выделяют три клинических типа.

Тип 1 (легкая форма). Основные симптомы заболевания обычно возникают после десятилетнего возраста и характеризуются миопатическим синдромом, медленным прогрессирующим течением и отсутствием скелетных нарушений.

Тип 2 (промежуточная форма). Начальные клинические симптомы возникают в возрасте до 10 лет и характеризуются миопатическим синдромом, медленным прогрессированием и множественным дизостозом.

Тип 3 (тяжелая форма). Данный тип заболевания характеризуется быстрым прогрессированием заболевания, приводящим к неблагоприятному исходу в связи с поражением центральной нервной системы и инфекционными осложнениями.

#### **Этиология**

Аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями гена  $\alpha$ -D-маннозидазы (MAN2B1). Ген MAN2B1 картирован на 19cen-q12. Наиболее частой является мутация rAg750Trp.

#### **Патогенез**

Фермент  $\alpha$ -D-маннозидаза катализирует реакцию отщепления терминального остатка  $\alpha$ -D-маннозы в олигосахаридной цепи гликопротеинов.

Недостаточность  $\alpha$ -D-маннозидазы приводит к накоплению в лизосомах и гиперэкскреции маннозосодержащих олигосахаридов. Накопление субстратов блокированной ферментной реакции сопровождается увеличением в клетке числа лизосом, которые постепенно переполняют цитоплазму, нарушая функционирование клеток, и приводят к клеточной гибели.

При морфологических исследованиях аутопсийного материала находят вакуолизацию («пенистую» цитоплазму) гепатоцитов и клеток Купфера, «пустую» или вакуолизированную цитоплазму нервных клеток.

#### **Клиническая картина**

Основные клинические симптомы при всех типах  $\alpha$ -маннозидоза сходны, отличаются возрастом манифестации и скоростью их прогрессирования.

Практически у всех больных отмечается задержка двигательного развития. Обычно у таких пациентов походка неуклюжая, они часто спотыкаются и падают. Нередко отмечаются тугоподвижность суставов и миопатический синдром. В некоторых случаях развивается нижний парапарез. По мере прогрессирования заболевания больные утрачивают ранее приобретенные моторные навыки.

На начальных стадиях заболевания интеллектуальные нарушения обычно не наблюдаются, по мере прогрессирования постепенно присоединяются когнитивные расстройства. При взрослой форме заболевания наблюдаются легкие интеллектуальные нарушения и IQ обычно составляет 60–80. У большинства пациентов отмечается задержка речевого развития, что может быть связано с врожденной или приобретенной нейросенсорной тугоухостью.

В 25% случаев у больных наблюдаются психиатрические нарушения, которые обычно манифестируют в пубертатном периоде. Стрессы или физическая нагрузка предшествуют возникновению помрачения сознания, бредовым расстройствам, тревоге и депрессии.

У большинства пациентов снижение слуха манифестирует в раннем подростковом возрасте и носит смешанный характер: кондуктивная и сенсоневральная тугоухость различной степени выраженности. У больных часто наблюдаются отиты среднего уха.

У всех пациентов наблюдаются изменения внешних черт лица, сходные с изменениями, характерными для синдрома Гурлер: макрокrania с увеличением лобных бугров, запавшая переносица, сросшиеся брови, прогнатизм, широко расставленные зубы, макроглоссия и другие (рис. 4.5).



**Рис. 4.5.** Фенотипические особенности пациентки с  $\alpha$ -маннозидозом

Костные нарушения по типу множественного дизостоза наблюдаются в 90% случаев и включают в себя овоидную или клювовидную деформацию позвонков, в ряде случаев приводящую к формированию позвоночного горба (в участке наибольшей деформации позвонков). В некоторых случаях наблюдаются остеопения, остеонекрозы.

#### Глава 4. Лизосомные болезни накопления

Пациенты с  $\alpha$ -маннозидозом часто болеют инфекционными заболеваниями в связи с недостаточностью гуморального и клеточного иммунитета.

Практически у всех пациентов наблюдаются миопия/гиперопия, умеренной степени выраженности косоглазие, помутнение роговицы и лентикулярная дегенерация, частичная атрофия зрительных нервов.

Увеличение печени и селезенки часто наблюдается при тяжелых стадиях заболевания. Функция печени, как правило, не нарушается.

Нередким симптомом бывает развитие сообщающейся гидроцефалии.

#### Диагностика

При МРТ головного мозга находят симптом «пустого» турецкого седла, атрофию мозжечка, поражение белого вещества различной степени тяжести. С течением времени наблюдается прогрессирующая атрофия мозжечка, преимущественно червя.

В моче выявляют повышение  $\alpha$ -D-маннозо-содержащих олигосахаридов. Основным методом подтверждения диагноза служит определение активности  $\alpha$ -D-маннозидазы в лейкоцитах периферической крови или ККФ.

#### Лечение

Лечение  $\alpha$ -маннозидоза в течение многих лет было основано на симптоматической терапии. Позднее была внедрена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Этим методом лечения довольно успешно пользуются и в настоящее время.

Относительно недавно (в конце 20-х годов XX века) в странах Европы (Италия, Франция) для лечения больных с  $\alpha$ -маннозидозом впервые был разработан генно-инженерный фермент-заместительный препарат велманаза- $\alpha$  (Ламзид<sup>®</sup>). Препарат предназначен для внутривенного введения больным с  $\alpha$ -маннозидозом в дозе 1 мг/кг массы тела. Велманаза- $\alpha$  — рекомбинантная человеческая  $\alpha$ -маннозидаза, идентичная по последовательности аминокислот природному ферменту. Велманаза- $\alpha$  разработана для терапии детей и взрослых с легкой и среднетяжелой формами  $\alpha$ -маннозидоза. Препарат вводится внутривенно, медленно, согласно разработанной схеме, один раз в неделю. В исследованиях, отражающих отдаленные результаты (4 и более лет) терапии велманазой- $\alpha$ , констатируется повышение двигательной активности детей, улучшение состояния мелкой моторики, функциональных, биохимических (снижение уровня олигосахаридов в сыворотке крови) и иммунологических (значительное увеличение концентрации IgG в сыворотке крови) показателей.

#### Профилактика

Возможно проведение пренатальной диагностики биохимическими методами или методами ДНК-анализа, если генотип пробанда известен.

#### Прогноз

Прогноз по заболеванию неблагоприятный. При поздней манифестации заболевание имеет более доброкачественное течение.

#### Глава 4. Лизосомные болезни накопления

Муколипидоз II, III типов

MIM #252500, #252600, #252605.

#### История вопроса

P. Maroteaux и M. Lamy в 1966 г. предложили термин «псевдополидистрофия Гурлер» (pseudo-polydystrophie de Hurler) для описания случаев заболеваний, сходных по своим клиническим проявлениям с мукополисахаридозами, но при которых не наблюдается повышение экскреции с мочой гликозаминогликанов. В 1969 г. J. Leroу и др. впервые выделили отдельную форму заболевания, сходную с синдромом Гурлер, которую они назвали I-клеточная болезнь, поскольку в фибробластах пациента были обнаружены многочисленные вакуоли, содержащие темные, плотные гранулы, так называемые включения (I-inclusion).

#### Эпидемиология

Крайне редкая форма заболевания. Частота в Нидерландах составляет 1:640 000, в Португалии — 1:123 500 живых новорожденных.

#### Классификация



В 2008 г. S. Cathey и др. предложили новую классификацию для муколипидозов II и III типов в зависимости от первичного молекулярно-генетического дефекта.

Муколипидоз II типа (ML II) переименован в ML II  $\alpha/\beta$ .

Муколипидоз IIIA типа (ML IIIA) переименован в ML III  $\alpha/\beta$ .

Муколипидоз IIIC (ML IIIC) переименован в ML III  $\tilde{a}$ .

По клиническим проявлениям муколипидоз II  $\alpha/\beta$  типа — более тяжелое заболевание, с ранним дебютом, пациенты с муколипидозом III  $\alpha/\beta$  и  $\tilde{a}$  имеют более мягкие проявления и большую продолжительность жизни.

#### Этиология

Муколипидоз II  $\alpha/\beta$  и его аллельный вариант — муколипидоз III  $\alpha/\beta$  обусловлены мутациями гена, кодирующего  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединицы N-ацетилглюкозаминил-1-фосфотрансферазы лизосомных ферментов (GNPTAB), картированного на хромосоме 12q23.3. Муколипидоз III  $\tilde{a}$  обусловлен мутациями в гене, кодирующем  $\tilde{a}$ -субъединицу (GNPTG), который картирован на хромосоме 16p.

#### Патогенез

Фермент N-ацетилглюкозаминил-1-фосфотрансфераза обеспечивает фосфорилирование маннозы на олигосахаридных остатках лизосомных ферментов. Нарушение активности этого фермента приводит к нарушению транспорта ферментов в лизосомы, так как концевой маннозо-6-фосфат лизосомных ферментов служит маркером для транспорта белков в лизосомы через маннозо-6-фосфатные рецепторы. Это приводит к нарушению расщепления внутри лизосом многих биополимеров — сфинголипидов, гликозаминогликанов, гликопротеинов, их накоплению в лизосомах, что вызывает гибель клеток. Активность ферментов лизосом снижена в культивируемых фибробластах и резко увеличена в культуральной жидкости и сыворотке крови больных. Это явление носит название «сероцеллюлярный парадокс». В фибробластах образуются множественные мембраносвязанные вакуоли (лизосомы), наполненные недеградированным материалом, легко обнаруживаемые фазово-контрастной микроскопией. Именно они первично были описаны как включения.

#### Клиническая картина

##### Муколипидоз II $\alpha/\beta$

Первые симптомы заболевания отмечаются практически с рождения. Низкая масса тела и рост при рождении, в дальнейшем — отставание роста до остановки роста к 2 годам (60–100 см), гипотрофия. С рождения наблюдаются пупочная или паховая грыжи, грыжа белой линии живота или комбинированные грыжи. У некоторых больных встречается врожденный вывих головки бедра и/или плеча, врожденные аномалии сердца. Внешний вид больных резко изменен. Характерно изменение лица по типу «гаргоилизма»: изменение формы и размеров черепа (макроцефалия, брахицефалия, акроцефалия или квадратная форма черепа), выступающие лобные бугры, гипертелоризм, эпикант, отечные веки, западающая широкая переносица, короткий нос, открытые вперед ноздри с расширенными носовыми ходами, большой рот, гиперплазия десен, макрогlossия, толстые губы (рис. 4.6). Грубые деформации скелета по типу множественного дизостоза: короткая шея, колоколообразная грудная клетка, кифосколиоз, кифоз, тугоподвижность большинства суставов. При рентгенологическом исследовании находят изменение формы большинства костей (деформации тел позвонков, укорочение и утолщение длинных трубчатых костей, дисплазия головки плеча и головки бедренной кости, конусообразную деформацию метакарпальных костей, утолщение и укорочение средних и проксимальных фаланг, двустороннюю вальгусную деформацию бедренной кости. Гепатоспленомегалия и пороки сердца бывают частыми симптомами заболевания. Также характерны инфекции верхних дыхательных путей, шумное дыхание, риниты, стоматиты, рецидивирующие отиты, тугоухость. У многих пациентов встречается помутнение роговицы. Прогрессирующая задержка психомоторного развития. Неблагоприятный исход в младенчестве (3–5 лет или раньше) от интеркуррентных инфекций, легочно-сердечной недостаточности.



Рис. 4.6. Фенотипические особенности пациента 2 лет с муколипидозом II типа

##### Муколипидоз III $\alpha/\beta$

Характеризуется более поздним началом, медленным прогрессированием. Возраст начала заболевания от 3 до 5 лет. Дети рождаются с нормальными ростом-весовыми показателями. Задержка роста и появление контрактур коленных и тазобедренных суставов наблюдается с 3 лет. Задержка роста никогда не бывает столь тяжелой, как при муколипидозе II типа, дизморфические черты лица выражены в меньшей степени и могут ограничиваться западающей переносицей, укорочением носа. Гипертрофия десен выражена в меньшей степени. Помутнение роговицы находят только при обследовании щелевой лампой. Пациенты с этим заболеванием часто страдают отитами, инфекциями верхних дыхательных путей. У некоторых наблюдается кондуктивная тугоухость. Часто встречаются пороки сердца, преимущественно поражение митрального клапана. Прогрессирование скелетных нарушений приводит

к инвалидизации больных, и к подростковому возрасту многие не могут самостоятельно передвигаться. У некоторых больных выражен туннельный синдром карпальной области. Интеллект у большинства пациентов не страдает, но у некоторых наблюдается задержка интеллектуального развития разной степени выраженности.

Глава 4. Лизосомные болезни накопления

Диагностика

Основным методом подтверждения диагноза служит определение активности нескольких лизосомных ферментов (β-D-гексозаминидазы, β-D-глюкоронидазы, β-D-галактозидазы, α-D-маннозидазы) в плазме крови и лейкоцитах. В плазме крови активность этих ферментов возрастает в несколько раз, в лейкоцитах — снижена или в пределах нормы.

Лечение

Эффективных методов лечения не описано. Проводится симптоматическая терапия.

Профилактика

Возможно проведение пренатальной диагностики в отягощенных семьях биохимическими методами или при помощи ДНК-анализа.

Прогноз

В зависимости от формы заболевания прогноз различный. Пациенты с муколипидозом II α/β, как правило, не доживают до 5 лет, с муколипидозом III типа могут доживать до взрослого возраста.

Глава 4. Лизосомные болезни накопления

Метахроматическая лейкодистрофия

MIM #250100, #249900. Синоним: сульфатидный липидоз.

Метахроматическая лейкодистрофия (МЛД) — наследственное заболевание из группы ЛБН, относящееся к гликофинголипидозам.

История вопроса

Клинические проявления заболевания впервые были описаны в 1933 г. J. Greenfield. Годы спустя J. Austin и др. (1964) выявили первичный биохимический дефект — недостаточность арилсульфатазы А. В 1979 г. L. Shapiro и др. и в 1982 г. A. Hahn и др. описали несколько случаев болезни с нормальной активностью этого фермента. Позже было установлено, что эти случаи связаны с недостаточностью белка-активатора — сапозина В.

Эпидемиология

Относится к числу наиболее распространенных лейкодистрофий. Частота составляет 1:40 000 живых новорожденных.

Классификация

Поскольку время дебюта заболевания и его степень тяжести зависят от остаточной активности арилсульфатазы А, выделяют несколько форм в зависимости от возраста начала заболевания: врожденную; позднюю младенческую; юношескую; взрослую.

Этиология

Генетически гетерогенное аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями гена лизосомной арилсульфатазы А (ASA), ген картирован на 22q13.31–qter. Гораздо реже (единичные описания в литературе) заболевание может быть связано с мутациями гена, предшественника сапозинового белка — просапозина, приводящими к недостаточности лизосомного сапозина В (sap B). Ген картирован на 10q22.1.

Патогенез

Недостаточность фермента ASA или белка сапозина В нарушает отщепление сульфата от цереброзидсульфатов (галактозил- и лактозилсульфатидов) в лизосомах клеток белого вещества и периферических нервов. Субстраты блокированной реакции также накапливаются в лизосомах клеток почек, желчного пузыря и некоторых внутренних органов и экскретируются в больших количествах с мочой. Число и размер лизосом резко увеличивается, приводя к гибели клеток. В гистологических препаратах нагруженные лизосомы выглядят как сферические гранулярные массы, которые окрашиваются метахроматически. Белое вещество головного мозга и периферические нервы наиболее тяжело вовлечены в патологический процесс. Внутрелизосомное накопление липидов сопровождается гибелью нейронов и клеток глии.

Клиническая картина

Краткая клиническая характеристика различных форм МЛД приведена в табл. 4.1. Наиболее часто встречается **поздняя младенческая** (классическая) форма заболевания. Возраст начала болезни от 6 мес до 4 лет. Для первой стадии поздней младенческой формы МЛД характерна гипотония мышц конечностей, снижение или отсутствие глубоких сухожильных рефлексов, нарушения походки, что является следствием прогрессирующей полиневропатии. На второй стадии становится заметным нарушение психомоторного и речевого развития. Типичные клинические симптомы — спастическая нижняя диплегия, туловищная атаксия, периодически возникающие боли в конечностях, атрофия зрительных нервов, нистагм. На третьей стадии продолжается утрата ранее приобретенных навыков, развивается спастический тетрапарез, однако сохраняется способность дифференцировать окружающих, эмоционально реагировать на обращенную ласковую речь. Примерно у 25% больных обнаруживают эпилептические приступы. Для терминальной стадии болезни характерны отсутствие контакта с окружающим, поза децеребрационной или декортикационной ригидности, бульбарно-псевдобульбарный синдром, учащение судорог, амавроз, снижение слуха до полной глухоты, нарушение речи вплоть до мутизма. При **юношеской и взрослой формах** первыми симптомами заболевания является нарушение интеллекта и/или поведения, которое часто расценивают как шизофреноподобный синдром. В дальнейшем присоединяются пирамидные (центральные парезы и параличи), экстрапирамидные (тремор, ригидность, гиперкинезы) и мозжечковые (атаксия, дизартрия) расстройства, развивается органическая деменция, снижаются зрение и слух. Клинические проявления недостаточности белка-активатора сапозина В неотличимы от классической формы МЛД, обусловленной недостаточностью арилсульфатазы А.

Таблица 4.1. Общая характеристика поздней младенческой, юношеской и взрослой форм МЛД

Форма	Возраст дебюта	Основные клинические симптомы	СМЖ	ЭНМГ	КТ/МРТ головного мозга
Младенческая форма	6 мес–4 года	Нарушение походки, гипорефлексия, нарушения психического развития, нарушение речи, атрофия зрительных нервов, атаксия, тетрапарез	Плеоцитоз	Снижение скорости проведения импульса по периферическим нервам	Очаги пониженной плотности в перивентрикулярных областях
Ранняя юношеская форма	4–6 лет	Нарушение походки, психоречевого развития, частичная атрофия	Плеоцитоз	Снижение скорости проведения импульса по периферическим нервам	Очаги пониженной плотности в перивентрикулярных областях и неоднородный рисунок белого вещества

		зрительных нервов, тетрапарез			в паравентрикулярных отделах головного мозга — «тигроидный» паттерн
Поздняя юношеская форма	6–16 лет	Шизофреноподобный синдром, нарушение речи и походки, медленно прогрессирующий спастический тетрапарез	Плеоцитоз	Снижение скорости проведения импульса по периферическим нервам	Очаги пониженной плотности в перивентрикулярных областях и неоднородный рисунок белого вещества в паравентрикулярных отделах головного мозга — «тигроидный» паттерн
Взрослая форма	16 лет и старше	Нарушение интеллекта, психиатрические симптомы, медленно прогрессирующий спастический тетрапарез	Норма или умеренный плеоцитоз	Норма или снижение скорости проведения импульса по периферическим нервам	Очаги пониженной плотности в перивентрикулярных областях и неоднородный рисунок белого вещества в паравентрикулярных отделах головного мозга — «тигроидный» паттерн

#### Глава 4. Лизосомные болезни накопления

##### Диагностика

В ЦСЖ обнаруживают высокий уровень белка, который сохраняется на всем протяжении болезни. На ранних стадиях болезни по данным ЭНМГ находят снижение скорости проведения импульса по периферическим нервам.

Наибольшую диагностическую значимость имеет МРТ головного мозга. В большинстве случаев при МРТ головного мозга находят гиперинтенсивные (T2W) очаговые изменения белого вещества. На начальных стадиях болезни очаги располагаются в перивентрикулярных областях, что часто расценивается как последствия перинатального поражения нервной системы гипоксически-ишемической природы. Степень интенсивности сигнала уменьшается в направлении от желудочков к коре большого мозга. Короткие ассоциативные U-волокна вовлекаются в патологический процесс только на последних стадиях заболевания. Иногда локальные участки повышения сигнала в T2W чередуются с зонами нормальной плотности, что создает своеобразную неоднородность белого вещества, напоминающую окраску шкуры тигра или леопарда («тигроидный» рисунок) (рис. 4.7).

Основным методом подтверждения диагноза служит определение активности арилсульфатазы А в лейкоцитах крови и ККФ. При МЛД активность фермента составляет 0–20% нормы. Существенную проблему при проведении биохимической диагностики представляет наличие так называемой псевдонедостаточности арилсульфатазы А. Согласно литературным данным, примерно у 5–7% европейцев встречается полиморфный вариант гена ASA, наличие которого приводит к снижению активности фермента при использовании искусственного субстрата. Поэтому лабораторная диагностика при дефиците арилсульфатазы А должна включать как минимум ДНК-тесты для выявления аллеля, ассоциированного с псевдонедостаточностью. Для подтверждения диагноза недостаточности сапозина В проводят иммунохимические исследования или молекулярно-генетический анализ гена просапозина.

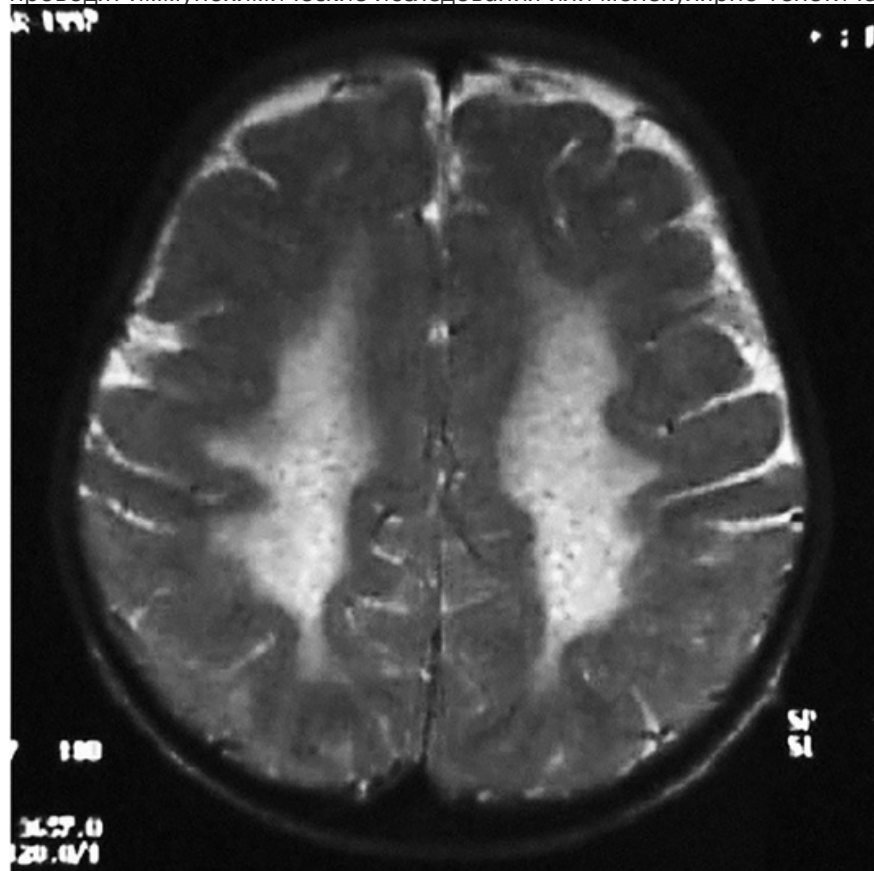


Рис. 4.7. МРТ головного мозга пациента 1,5 лет с метахроматической лейкодистрофией. Паравентрикулярная демиелинизация. «Тигроидный» паттерн

##### Лечение

В настоящее время не разработано эффективного лечения заболевания. Применяется симптоматическая терапия. При поздней младенческой и юношеской формах проводится ТГСК. Препарат для ферментной заместительной терапии проходит III стадию клинических испытаний.

##### Профилактика

Пренатальная диагностика проводится путем измерения активности арилсульфатазы А в амниоцитах и клетках ворсин хориона или методами ДНК-диагностики, если генотип пробанда известен. Исключительно молекулярно-

генетическое тестирование применяется при недостаточности сапозина В.

#### Прогноз

Прогноз неблагоприятный, чем раньше манифестирует заболевание, тем более тяжело оно протекает.

#### Глава 4. Лизосомные болезни накопления

##### Болезнь Краббе

MIM #245200, #611722. Синонимы: глобоидно-клеточная лейкодистрофия, недостаточность галактоцереброзидазы.

#### История вопроса

Впервые эту болезнь описал в 1908 г. R. Beneke. В 1916 г. R. Krabbe охарактеризовал ранние симптомы и гистологическую картину мозга у двух сибсов, умерших от острого инфантильного диффузного склероза мозга. J. Collier и J. Greenfield при детальном гистологическом изучении мозга обнаружили эпителиоидные клетки в белом веществе, которые были названы глобоидными клетками. В 2005 г. R. Spiegel и др. описали пациента с клиническими проявлениями болезни Краббе и недостаточностью белка сапозина А.

#### Эпидемиология

Болезнь Краббе (БКр) — панэтническая и встречается с частотой 1:100 000 живых новорожденных.

#### Классификация

В зависимости от возраста начала заболевания выделяют четыре клинические формы болезни: младенческую; позднюю младенческую; юношескую; взрослую.

#### Этиология

Генетически гетерогенное заболевание, имеющее аутосомно-рецессивный тип наследования. В подавляющем большинстве случаев заболевание связано с мутациями гена GALT, который кодирует фермент галактозилцереброзид-β-галактозидазу (галактоцереброзидазу). Ген картирован на 14q21–q31. Крайне редкая форма заболевания, обусловлена недостаточностью белка сапозина А и связана с мутациями в гене просапозина (PSAP), который картирован на 10q22.1

#### Патогенез

Фермент галактоцереброзидаза участвует в гидролизе терминальной галактозы от галактоцереброзида, галактозилсфингозина (психозина), моногалактозилдиглицерида и лактозилцерамида. При недостаточности этого фермента или белка сапозина А, который помогает ферменту узнавать субстрат, происходит накопление этих негидролизированных субстратов в бимолекулярном слое миелинового волокна как центральной, так и периферической нервной системы. Психозин является токсическим веществом для нервной системы. Он вызывает гибель олигодендроцитов, распад миелинового волокна и образование характерных включений в глиальной ткани — глобоидных клеток. Число и размер лизосом в белом веществе резко увеличивается, приводя к гибели нервных клеток.

#### Клиническая картина

Быстрое, злокачественное течение свойственно младенческой форме БКр, тогда как для поздних форм характерно более медленное прогрессирование заболевания. Наиболее часто встречается **младенческая (классическая) форма** (85–90% случаев). Эта форма заболевания начинается на первом полугодии жизни, и развитие болезни проходит несколько стадий. Для 1-й стадии характерны немотивированные подъемы температуры, гипервозбудимость (беспричинный крик, нарушение сна), нарушения вскармливания (отказ от еды, срыгивания, рвоты), повышение мышечного тонуса по спастическому типу. В редких случаях развивается полиневритический синдром. К 6–8 месяцам жизни становится заметным отставание в психомоторном развитии, в некоторых случаях присоединяются судороги. На 2-й стадии заболевания происходит быстрая утрата ранее приобретенных навыков, нарастание мышечного тонуса до опистотонуса, характерны сухожильная гиперрефлексия, прогрессирующее снижение интеллекта, атрофия зрительных нервов со снижением реакции зрачков на свет, гипотрофия вплоть до кахексии. У 80–90% больных отмечаются судороги (миоклонические, генерализованные тонико-клонические), резистентные к АЭТ. Для терминальной стадии характерно отсутствие контакта с окружающим, поза децеребрационной или декортикационной ригидности, бульбарно-псевдобульбарный синдром, сухожильная гипорефлексия.

При **поздней младенческой и юношеской формах** заболевание начинается в среднем от 2 и 6 лет. Первым симптомом, как правило, бывает нарушение зрения в виде зрительной агнозии, гемианопсии. Позднее присоединяются нарушения походки, которые могут быть связаны с развитием прогрессирующего спастического пареза/паралича, мозжечковой атаксии и периферической полиневропатии.

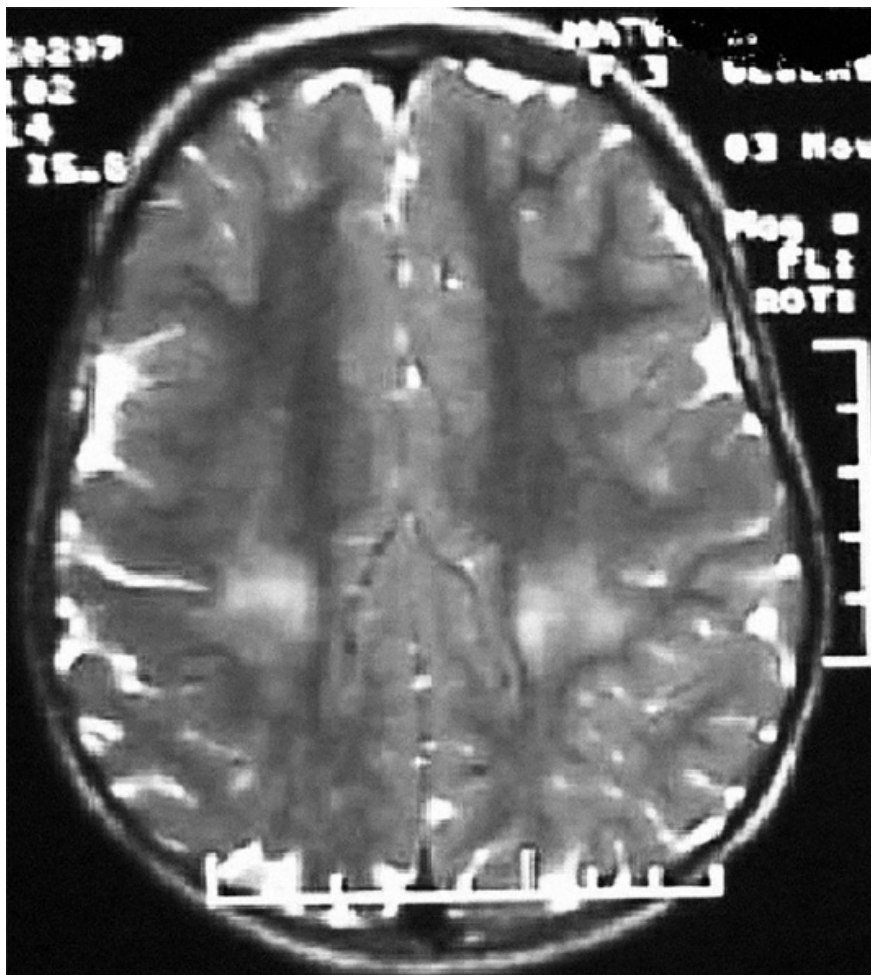
В некоторых случаях манифестными симптомами являются психические нарушения, снижение успеваемости в школе. По мере прогрессирования болезни происходит дальнейшее снижение зрения практически до амавроза, развиваются грубый спастический тетрапарез, бульбарно-псевдобульбарный синдром, органическая деменция. В большинстве случаев смертельный исход наступает в течение 3 лет от начала болезни на фоне инфекционных осложнений. В единичных случаях заболевание имеет медленно прогрессирующий характер течения.

#### Диагностика

Для данного заболевания характерен выраженный клинический полиморфизм, затрудняющий диагностику особенно на ранних этапах. На начальных стадиях болезни, как правило, не обнаруживают изменений в составе ЦСЖ. Однако спектр белковых фракций в ЦСЖ может быть изменен: уровень альбуминов и α<sub>2</sub>-глобулинов повышается, а β<sub>1</sub>- и α<sub>1</sub>-глобулинов — снижается. На поздних стадиях болезни уровень белка в ЦСЖ соответствует норме или отмечается незначительный плеоцитоз.

При МРТ головного мозга на начальных стадиях заболевания часто обнаруживают поражение белого вещества мозжечка, подкорковых структур (зубчатого ядра, базальных ганглиев и/или таламуса), пирамидных трактов. Позднее возникает атрофия головного мозга, поражение мозолистого тела (задних отделов ствола и/или валика) и теменно-затылочных отделов белого вещества головного мозга (рис. 4.8). При КТ головного мозга находят зоны повышенной плотности в глубоких отделах серого вещества головного мозга. Считается, что эти очаговые изменения могут быть обусловлены кальцификацией. При ЭНМГ выявляют снижение скорости проведения импульса по периферическим нервам и/или их демиелинизацию.

#### Глава 4. Лизосомные болезни накопления



**Рис. 4.8.** МРТ головного мозга пациента 3 лет с болезнью Краббе. Демиелинизация теменно-затылочных областей головного мозга

Основным методом подтверждения диагноза служит определение активности фермента галактоцереброзидазы в лейкоцитах крови или ККФ. Проводится ДНК-диагностика.

#### **Лечение**

В настоящее время не разработано специфической терапии при БКр.

#### **Профилактика**

Пренатальная диагностика проводится путем измерения активности галактоцереброзидазы в амниоцитах и клетках ворсин хориона или методами ДНК-диагностики, если генотип пробанда известен.

#### **Прогноз**

Прогноз неблагоприятный.

#### **Глава 4. Лизосомные болезни накопления**

##### **Болезнь Фабри**

MIM #301500. Синоним: болезнь Андерсона–Фабри.

Болезнь Фабри (БФ) — прогрессирующее наследственное мультисистемное заболевание из группы ЛБН.

#### **История вопроса**

Болезнь Фабри впервые была описана независимо двумя дерматологами J. Fabry и W. Anderson. В 1898 г. J. Fabry описал 13-летнего мальчика с нодулярной пурпурой, у которого впоследствии развилась альбуминурия. Он классифицировал данный случай как один из вариантов диффузной ангиокератомы. В этом же году W. Anderson описал 39-летнего мужчину с ангиокератомой, протеинурией, деформациями пальцев рук, варикозным расширением вен и лимфостазом конечностей. Заболевание было отнесено к группе сфинголипидозов после определения структуры накапливаемых жиров.

#### **Эпидемиология**

Частота БФ оценивается 1:117 000 в Австралии, 1:476 000 живых новорожденных в Голландии. Если принять во внимание случаи мягких форм, сопровождающихся поражением одной функциональной системы, вероятно, что частота БФ значительно выше. По данным массового скрининга новорожденных, проведенного в Италии, частота БФ составляет 1:3 100.

#### **Классификация**

Различают классическую форму заболевания, характеризующуюся мультисистемной патологией, и атипичную, протекающую с поражением одной системы органов.

#### **Этиология**

БФ обусловлена мутациями в гене GLA, который кодирует фермент  $\alpha$ -галактозидазу. Ген картирован на X-хромосоме, в локусе Xq22. Для заболевания характерен X-сцепленный тип наследования. По реестру базы данных мутаций человека, в гене GLA описано более 400 различных мутаций, большинство из которых являются уникальными для каждой семьи.

#### **Патогенез**

Снижение активности фермента  $\alpha$ -галактозидазы А приводит к накоплению нейтральных гликофинголипидов и других соединений в клетках организма. Основным накапливаемым субстратом — церамидтригексозид (Gb3), который в норме расщепляется  $\alpha$ -галактозидазой А на галактозу и лактозилцерамид. Накопление Gb3 происходит в различных типах клеток: эпителиальных клетках канальцев почек, клетках миокарда, фиброцитах клапанов сердца, эндотелии кровеносных сосудов, нейронах ганглиев и клетках гладкой мускулатуры. Это приводит к нарушению функции клеток и сопровождается мультиорганный патологией, включающей поражение сердца, почек, головного мозга,

периферической нервной системы. Точный механизм нейропатической боли при БФ остается до конца не выясненным. Предполагается, что боль — результат структурных повреждений нервных волокон в результате накопления Gb3 в аксонах нервов, задних корешках спинномозговых ганглиев и *vasa nervorum*. Прогрессирующее накопление Gb3 в эндотелиальных и эпителиальных клетках капсулы Шумлянско-Боумана, эпителиальных клетках дистальных отделов петли Генле постепенно приводит к нарушению функции почек и снижению их концентрационной способности.

#### Клиническая картина

БФ — прогрессирующее мультисистемное заболевание, которым страдают лица обоих полов. Первые симптомы болезни, как правило, выявляют в подростковом возрасте. У мужчин заболевание протекает более тяжело. Обычно у женщин первые симптомы заболевания обнаруживают на 5–10 лет позднее, чем у мужчин. У 70–80% пациентов наблюдаются выраженные, изнуряющие нейропатические боли — акропарестезии. Они могут иметь как хроническое, так и кризовое течение, обычно возникают в подростковом возрасте. В ряде случаев они являются первыми симптомами заболевания и могут начинаться очень рано — с двухлетнего возраста. Болевые кризы часто возникают при перемене погоды (при потеплении или похолодании) и лихорадке. Большинство пациентов испытывают болевой синдром на протяжении всей жизни, хотя у некоторых больных он может исчезать или уменьшаться с возрастом. У многих пациентов встречается снижение или полное отсутствие потоотделения. Ишемические инсульты и преходящие нарушения мозгового кровообращения встречаются в 27% случаев и могут наблюдаться в относительно молодом возрасте. Основными симптомами цереброваскулярного поражения могут быть гемипарезы, дизартрия, нистагм, двоение в глазах и нарушения концентрации внимания. У большинства пациентов наблюдается прогрессирующее снижение слуха — нейросенсорная тугоухость. Поражение почек при БФ практически всегда отмечается у лиц мужского пола и у большинства пациентов женского пола. Первые симптомы, свидетельствующие о поражении почек, часто наблюдаются в пубертатном периоде, иногда раньше.

При классической форме болезни между 4–16 годами выявляют микроальбуминурию. В дальнейшем патология почек прогрессирует и к 40–50 годам приводит к хронической почечной недостаточности, требующей проведения гемодиализа. Частым симптомом при БФ бывает поражение сердца в результате структурных и функциональных изменений в миокарде, проводящей системе и клапанах сердца. Клиническая симптоматика со стороны сердца преимущественно обусловлена развитием прогрессирующей гипертрофии мышцы сердца, различными нарушениями сердечной проводимости и аритмиями. Серьезные сердечные нарушения становятся основной причиной снижения качества жизни, уменьшения ее продолжительности, а также смертельного исхода.

Ангиокератомы (диффузная ангиокератома туловища) представляют собой небольшого размера поверхностные ангиомы, возвышающиеся над поверхностью кожи, темно-красного цвета (рис. 4.9). Ангиокератомы могут встречаться в любой части тела с преимущественной локализацией на бедрах, ягодицах, в паховых областях, нижней части живота и половых органах. Ангиокератомы могут наблюдаться и на слизистых оболочках: конъюнктивы, ротовая полость, верхние дыхательные пути. Офтальмологические нарушения часто встречаются у больных БФ и могут служить маркером данного заболевания. Типичным симптомом БФ служит «мутовчатое» помутнение роговицы, которое представляет собой билатеральные изменения по типу пучка листьев или цветков на конце стебля, расположенные в поверхностном слое радужки. Также при болезни Фабри наблюдается помутнение хрусталика: двусторонняя передняя капсулярная или подкапсулярная катаракта и радиальная задняя субкапсулярная катаракта, которая очень специфична для заболевания (катаракта «Фабри»).

#### Глава 4. Лизосомные болезни накопления

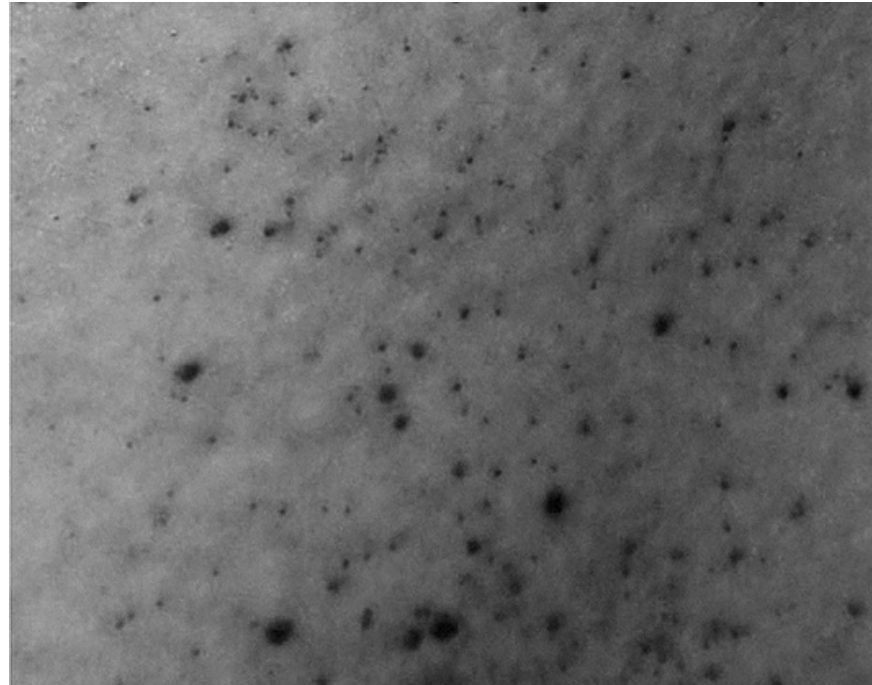


Рис. 4.9. Ангиокератома Фабри (любезно предоставлено заведующим МГК г. Воронежа В.П. Федотовым)

#### Диагностика

Диагностика БФ осложняется мультисистемным характером заболевания и неспецифичностью некоторых симптомов, таких как болевой синдром и желудочно-кишечные расстройства. Более того, для БФ характерен выраженный клинический полиморфизм, в том числе и внутрисемейный. При МРТ головного мозга у пациентов с БФ обнаруживают инфаркты, а также сосудистые мальформации, преимущественно представленные долихоэктазиями в области задних отделов таламуса. Диагноз БФ у лиц мужского пола подтверждается биохимическими методами — определением активности фермента  $\alpha$ -галактозидазы А. Снижение активности фермента наблюдается в плазме, лейкоцитах, сыворотке крови или ККФ. У гетерозиготных носительниц БФ биохимический метод установления диагноза ненадежный, поскольку у пораженных женщин активность фермента может иметь нормальные значения. Поэтому ДНК-диагностика крайне необходима для определения гетерозиготного носительства.

#### Лечение

Основным методом лечения заболевания служит ферментная заместительная терапия (ФЗТ). Первый успешный опыт ФЗТ был получен в 1970-х гг. Для лечения использовали  $\alpha$ -галактозидазу А, выделенную из человеческой плаценты. Применение методов генной инженерии позволило получать  $\alpha$ -галактозидазу А с применением клеточных линий человека [агалзидаза  $\alpha$  (agalsidase alfa)] — Реплагал<sup>◆</sup> (компания «Shire Human Genetic Therapies», США) и клеток яичника китайского хомяка [агалзидаза  $\beta$  (agalsidase betta)] — Фабразим<sup>◆</sup> (компания «Shire Human Genetic Therapies», США. В настоящее время является частью компании Takeda). Реплагал<sup>◆</sup> применяют в дозировке 0,2 мг/кг массы тела пациента внутривенно 1 раз в 2 недели Фабразим<sup>◆</sup> (компания «Genzyme Corp.», США) используют в дозировке 1 мг/кг массы тела пациента внутривенно 1 раз в 2 недели Именно это сделало возможным лечение многих пациентов. Другим подходом к лечению БФ может служить ограничение синтеза субстрата (субстрат-редуцирующая терапия) или применение фармакологических шаперонов, что было показано на ККФ с БФ.

#### Профилактика

В отягощенных семьях возможно поведение пренатальной диагностики методами ДНК-анализа.

#### Прогноз

Своевременное назначение специфического лечения позволяет избежать развития основных осложнений болезни и значительно улучшить качество жизни пациентов с БФ.

#### Глава 4. Лизосомные болезни накопления

##### Мукополисахаридозы

Мукополисахаридозы (МПС) — наследственные нарушения обмена веществ, относящиеся к группе ЛБН, обусловленные нарушением функции ферментов, принимающих участие в деградации гликозаминогликанов (ГАГ) — важных структурных компонентов внутриклеточного матрикса.

##### История вопроса

В 1919 г. педиатр Гертруда Гурлер впервые описала тяжелый вариант мукополисахаридоза I типа. Номенклатура мукополисахаридозов была создана после того, как выявили спектр измененных ГАГ при этих заболеваниях.

##### Эпидемиология

МПС относятся к числу редких болезней. Согласно данным Американского института здоровья, частота синдрома Гурлер в Канаде составляет 1:100 000 живых новорожденных, синдрома Гурлер–Шейе — 1:115 000, синдрома Шейе — 1:500 000. Частота МПС в Западной Австралии: синдром Гурлер — 1:107 000 живых новорожденных, МПС II — 1:165 000, синдром Санфилиппо — 1:58 000, синдром Моркио — 1:640 000, синдром Марото–Лами — 1:320 000. Суммарная частота МПС достигает 1:29 000 живых новорожденных.

##### Классификация

Согласно современной классификации, различают десять различных типов МПС. Каждый из них обусловлен недостаточностью одного из лизосомных ферментов, принимающих участие в каскадных реакциях расщепления ГАГ, что и характеризует основные клинические симптомы. Данные по генетике, эпидемиологии МПС приведены в табл. 4.2.

Согласно фенотипическим проявлениям, мукополисахаридозы можно разделить на две большие группы: МПС с Гурлер-подобным фенотипом (МПС I, МПС II, МПС III, МПС VI и МПС VII) и МПС с Моркио-подобным фенотипом (МПС IVA и МПС IVB).

##### Этиология

Все мукополисахаридозы, кроме МПС II, являющегося X-сцепленным заболеванием, наследуются по аутосомно-рецессивному типу. В табл. 4.3 приведена биохимическая и генетическая характеристика мукополисахаридозов.

##### Патогенез

Развитие мукополисахаридозов обусловлено нарушением функции лизосомных ферментов, принимающих участие в деградации ГАГ — важных структурных компонентов внутриклеточного матрикса. Накопление частично деградированных ГАГ в лизосомах приводит к постепенной гибели клеток и тканей и, следовательно, дисфункции органов.

**Таблица 4.2.** Биохимическая и генетическая характеристика мукополисахаридозов

Тип МПС	Биохимический дефект	Накапливаемые ГАГ	Ген, локализация	Тип наследования
МПС I–Г, ГШ, Ш типов (MIM #252800; #607014, #607015, #607016)	$\alpha$ -L-идуронидаза	ДС, ГС	IDUA 4p16.3	AP
МПС II типа (MIM #309900) Синдром Хантера	Идуронатсульфатсульфатаза	ДС, ГС	IDS Xq27.3–28	XP
МПС IIIA типа (MIM #252900; #606270) Санфилиппо синдром, тип А	Гепарансульфатсульфамидаза	ГС	HSS 17q.25.3	AP
МПС IIIB типа (MIM #252920) Санфилиппо синдром, тип В	N-ацетил- $\alpha$ -D-глюкозаминидаза	ГС	NAGLU 17q21	AP
МПС IIIC типа (MIM #252920) Санфилиппо синдром, тип С	Ацетил-коА- $\alpha$ -глюкозамид- N-ацетилтрансфераза	ГС	HGSNAT 8p11-q13	AP
МПС IIID типа (MIM #252920) Санфилиппо синдром, тип D	N-ацетил- $\alpha$ -D-галактазамин-6-сульфат- сульфатаза	ГС	GNS 12q14	AP
МПС IVA типа (MIM #253000) Моркио синдром, классическая форма	N-ацетилгалактозамин-6-сульфатаза	XC и KC	GALNS 16q24.3	AP
МПС IVB типа (MIM #253010) Моркио синдром	$\beta$ -Галактозидаза	XC и KC	GLB1 3p21.33	AP
МПС VI типа (MIM #253200) Марото–Лами синдром, легкая форма	Арилсульфатаза В	ДС	ARSB 5q11-q13	AP
МПС VII типа (MIM #253220)	$\beta$ -Глюкуронидаза	ДС, ГС	GUSB 7q21.11	AP
МПС IX типа (MIM #601492)	Гиалуронидаза 1	ГК	HYAL1 3p21.3	AP

#### Глава 4. Лизосомные болезни накопления

##### Примечание.

MIM — номер в каталоге наследственных заболеваний человека (McKusick V.A. Mendelian Inheritance in Man. 12th ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1998).



ХР — Х-сцепленный-рецессивный тип наследования.

АР — аутосомно-рецессивный тип.

ХС — хондроитинсульфат.

ДС — дерматансульфат.

ГС — гепарансульфат.

КС — кератансульфат.

ГК — гиалуроновая кислота.

**Таблица 4.3.** Клиническая характеристика мукополисахаридозов

Система органов	Клинические симптомы	МПС I-Г	МПС I-ГШ	МПС I-Ш	МПС II	МПС III	МПС IV	МПС V	МПС VI	МПС VII	МПС IX
Орган зрения	Помутнение роговицы	++++	++++	++++	—	++	++	+++	+	?	?
	Глаукома	++	++	++	+	—	—	++	?	?	?
	Пигментная дегенерация сетчатки	—	++	++	+	—	—	++	?	?	?
Орган слуха	Частые отиты	++++	++++	++	++++	+	+	+++	+++	?	?
	Нейросенсорная тугоухость	++	++	—	+++	—	—	—	—	—	—
Зубочелюстная система	Кариес, абсцесс	++++	++	++	++	+	++	—	—	—	—
Дыхательная система	Обструкция верхних дыхательных путей	++++	+++	++	++++	—	—	+++	?	?	?
	Апноэ во сне	++++	+++	++	++++	—	—	++	?	?	?
	Рестриктивная болезнь легких	++	+++	++	++	—	++	+	?	?	?
Сердечно-сосудистая система	Кардиомиопатия	++	++	++	++	—	—	++	?	?	?
	Пороки клапанной системы сердца	+++	++++	++++	+++	—	—	++	?	?	?
	Болезнь коронарных сосудов	++	++	+++	+	—	—	++	?	?	?
Желудочно-кишечный тракт	Гепатоспленомегалия	+++	++	+	+++	—	—	+	+	?	?
Периферическая нервная система	Туннельный синдром карпальной области	+++	++++	+++	+++	—	—	+++	—	?	?
Костно-суставная система	Нестабильность атлanto-аксиального сочленения	++	—	—	++	—	++++	—	—	?	?
	Дисплазия тазобедренных суставов	++++	++++	++++	+++	+	+++	+++	++	++++	++++
	Кифоз/кифосколиоз	++++	+++	—	++	—	++	+++	++	++++	++++
	Контрактуры суставов	++++	++++	++	+++	+	—	+++	++	++	++
	Вальгусная деформация конечностей	+	+	—	+	—	++++	—	—	?	?

#### Глава 4. Лизосомные болезни накопления

##### Клиническая картина

Для всех типов МПС характерны общие клинические проявления, обусловленные накоплением ГАГ в различных тканях. К ним относятся мультисистемность поражения, специфические особенности фенотипа (рис. 4.10–4.15), скелетные деформации по типу множественного дизостоза (рис. 4.16, 4.17), гепатоспленомегалия, кондуктивная или нейросенсорная тугоухость, сердечно-сосудистые нарушения, различные неврологические расстройства, изменения кожи и придатков кожи (сухость, уплотнение кожных покровов со снижением их эластичности, гиперпигментация в области дистальных отделов кистей рук, склеродермоподобные изменения, гипертрихоз, очаговая алопеция, депигментированные участки волос, жесткие волосы), частые инфекционные заболевания верхних дыхательных путей, обструктивный синдром, апноэ во время сна, прогрессирующие когнитивные нарушения (для большинства форм).



Рис. 4.10. Фенотипические особенности мукополисахаридоза II типа (синдром Хантера)



Рис. 4.11. Фенотипические особенности мукополисахаридоза II типа (синдром Хантера)



Рис. 4.12. Фенотипические особенности мукополисахаридоза I типа (синдром Гурлер)



Рис. 4.13. Фенотипические особенности мукополисахаридоза III типа



Рис. 4.14. Фенотипические особенности мукополисахаридоза VI типа



Рис. 4.15. Контрактуры крупных суставов, деформация позвоночника при мукополисахаридозах



Рис. 4.16. Скелетные деформации по типу «когтистая лапа»



**Рис. 4.17.** Деформация ребер по типу «весельных»

Наряду с общими клиническими симптомами для каждого типа МПС существуют различия, связанные с тканеспецифичностью накопления ГАГ и особенностями патогенеза (см. табл. 4.3).

#### Глава 4. Лизосомные болезни накопления

##### Мукополисахаридоз I типа

К настоящему моменту в зависимости от выраженности клинических симптомов заболевания различают три формы МПС I:

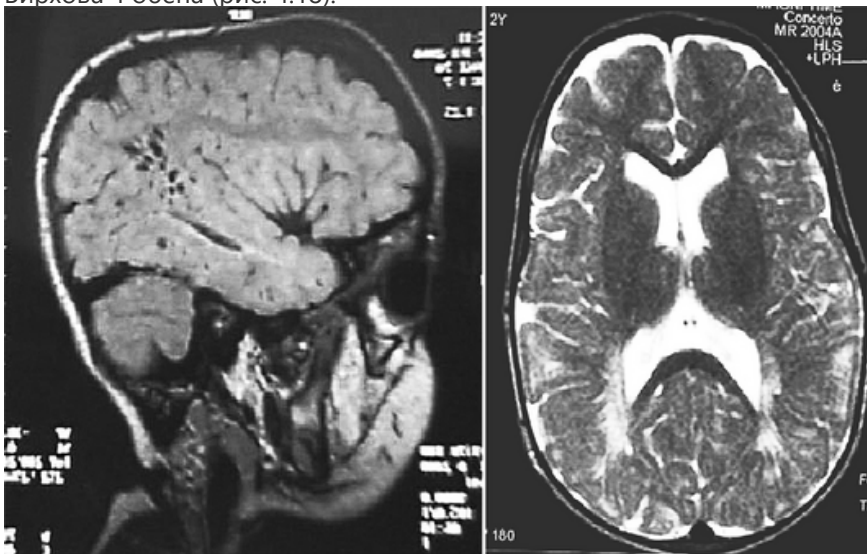
синдром Гурлер;

синдром Гурлер–Шейе;

синдром Шейе.

##### Мукополисахаридоз типа I–Г (синдром Гурлер)

У больных синдромом Гурлер первые клинические признаки заболевания появляются на первом году жизни. В ряде случаев уже с рождения наблюдаются незначительное увеличение печени, пупочные или пахово-мошоночные грыжи. Характерные изменения черт лица по типу «гаргоилизма» становятся очевидными к концу первого года жизни. Другими наиболее частыми манифестными симптомами являются тугоподвижность мелких и крупных суставов, кифоз поясничного отдела позвоночника (поясничный «гиббус»), хронические отиты и частые инфекционные заболевания верхних дыхательных путей. По мере прогрессирования заболевания присоединяются симптомы, свидетельствующие о вовлечении в патологический процесс внутренних органов, сердечно-легочной системы, центральной и периферической нервной систем. Ведущими неврологическими симптомами являются снижение интеллекта, задержка речевого развития, изменения мышечного тонуса, сухожильных рефлексов, поражения черепных нервов, комбинированная кондуктивная и нейросенсорная тугоухость. Часто наблюдается прогрессирующее помутнение роговицы. При МРТ головного мозга обнаруживают кортикальную и субкортикальную атрофию, внутреннюю окклюзионную гидроцефалию и расширение периваскулярных пространств Вирхова–Робена (рис. 4.18).



**Рис. 4.18.** МРТ головного мозга пациента с синдромом Гурлер. Расширение периваскулярных пространств в области нижних рогов боковых желудочков

##### Мукополисахароз типа I–ГШ (синдром Гурлер–Шейе)

Клинический фенотип синдрома Гурлер–Шейе занимает промежуточное положение между синдромами Гурлер и Шейе и характеризуется медленно прогрессирующими нарушениями со стороны внутренних органов, костной системы, легким снижением интеллекта или без такового. Заболевание обычно дебютирует в возрасте 2–4 лет. Основными клиническими нарушениями являются поражения сердца и развитие обструктивного синдрома верхних дыхательных путей. У некоторых пациентов наблюдается тотальный спондилолистез, что может приводить к

компрессии спинного мозга. Основной причиной летального исхода становится острая сердечно-сосудистая и легочная недостаточность.

#### Мукополисахаридоз типа I–Ш (синдром Шейе)



Рис. 4.19. Миелопатия шейного отдела позвоночника при МПС I (синдром Шейе)

Синдром Шейе — наиболее мягкое по течению заболевание среди других форм МПС I, при котором наблюдаются тугоподвижность суставов, аортальные пороки сердца, помутнение роговицы и признаки множественного костного дизостоза. Первые симптомы обычно обнаруживают в возрасте от 5 до 15 лет. Ведущими клиническими симптомами являются скелетные нарушения в виде тугоподвижности суставов с развитием туннельного синдрома карпальной области. Офтальмологические расстройства включают помутнение роговицы, глаукому и пигментную дегенерацию сетчатки. Миелопатия шейного отдела спинного мозга встречается реже, чем при синдроме Гурлер–Шейе (рис. 4.19). Интеллект при данном синдроме не страдает, или наблюдаются легкие когнитивные нарушения.

#### Глава 4. Лизосомные болезни накопления

##### Мукополисахаридоз II типа

Синоним: синдром Хантера.

Клинический фенотип исключительно гетерогенен и довольно условно подразделяется на тяжелую и легкую формы. У пациентов с тяжелой формой МПС II наблюдаются сходные клинические симптомы с синдромом Гурлер, но при синдроме Хантера не встречается помутнение роговицы и отмечается более медленное прогрессирование заболевания. У некоторых больных отмечают локальные изменения на коже в виде образований, напоминающих морскую гальку цвета слоновой кости, располагающихся обычно в межлопаточной области, области грудины, шеи и симметрично по задней подмышечной линии. Данные кожные изменения специфичны для данного типа МПС. Легкая форма имеет большое сходство с синдромом Шейе (МПС I–Ш) и характеризуется нормальным интеллектом с медленно прогрессирующей соматической патологией и медленно прогрессирующим множественным костным дизостозом. Заболевание манифестирует в возрасте 3–8 лет, более доброкачественные формы — в 10–15 лет. Основными клиническими симптомами при данной форме болезни являются обструктивный синдром верхних дыхательных путей, приобретенные пороки сердца, снижение слуха и тугоподвижность суставов.

#### Глава 4. Лизосомные болезни накопления

##### Мукополисахаридоз III типа

Синонимы: синдром Санфилиппо, недостаточность лизосомной  $\alpha$ -N-ацетилглюкозаминидазы (МПС IIIA), недостаточность ацетил-КоА- $\alpha$ -глюкозаминид-N-ацетилтрансферазы (МПС IIIB), недостаточность N-ацетилглюкозамин-6-сульфатазы (МПС IIIC), недостаточность сульфамидазы (МПС IIID).

Мукополисахаридоз III типа — генетически гетерогенная группа заболевания, наследуемая по аутосомно-рецессивному типу. Выделяют четыре нозологические формы, различающиеся по степени выраженности клинических проявлений и первичному биохимическому дефекту:

МПС IIIA типа;

МПС IIIB типа;

МПС IIIC типа;

МПС IIID типа.

Клинический полиморфизм при синдроме Санфилиппо менее выражен, чем при других типах МПС, и характеризуется медленным прогрессированием заболевания, тяжелыми неврологическими нарушениями с негрубыми симптомами со стороны внутренних органов и других систем. Первые симптомы заболевания обычно обнаруживают в возрасте от 2 до 6 лет у детей с предшествующим нормальным развитием. Манифестные симптомы включают регресс психомоторного и речевого развития, психиатрические расстройства в виде развития синдрома гиперактивности, аутистического или агрессивного поведения, нарушения сна, дети становятся небрежными и невнимательными. Другие частые симптомы синдрома — гирсутизм, жесткие волосы, гепатоспленомегалия умеренной степени выраженности, вальгусная деформация конечностей, короткая шея. Формирование грубых черт лица по типу гаргоилизма и скелетных деформаций по типу множественного дизостоза слабо выражено при МПС III по сравнению с другими типами МПС, характеризующимися Гурлер-подобным фенотипом. Рост, как правило, соответствует возрасту, а тугоподвижность суставов редко вызывает нарушение их функций. Грубые психоневрологические расстройства чаще всего наблюдаются к 6–10 годам жизни, что приводит к выраженной социальной дезадаптации. Прогрессирующая нейросенсорная тугоухость присуща всем больным с тяжелой и средней тяжестью заболевания. Судороги наблюдаются почти у всех больных по мере прогрессирования заболевания. Течение болезни быстро прогрессирующее, большинство пациентов не доживают до 20-летнего возраста. Считается, что МПС III A — наиболее частый и тяжелый тип данного синдрома.

#### Глава 4. Лизосомные болезни накопления

##### Мукополисахаридоз IV типа

Синонимы: синдром Моркио, МПС IVA, МПС IVB.

Известно два подтипа мукополисахаридоза IV типа, различающихся по первичному биохимическому дефекту:

мукополисахаридоз IVA;

мукополисахаридоз IVB.

При обоих подтипах синдрома Моркио наблюдаются задержка роста, помутнение роговицы, скелетные нарушения (кифосколиоз, килевидная деформация грудной клетки, подвывихи тазобедренных суставов), недостаточность аортального клапана и сохранный интеллект. Обычно МПС IVA протекает более тяжело, чем МПС IVB. Первые симптомы, характерные для синдрома Моркио, — вальгусная деформация суставов, кифоз, задержка роста с укорочением туловища и шеи, нарушения ходьбы.

Другими частыми нарушениями заболевания могут быть легкое помутнение роговицы, глаукома, мелкие зубы с нарушением структуры эмали, множественный кариес, гепатомегалия, приобретенные пороки сердца с преимущественным поражением аортального клапана. Одонтоидная гипоплазия в сочетании со слабостью связочного аппарата часто может осложняться развитием атлантоаксиального подвывиха и миелопатией шейного отдела позвоночника.

Глава 4. Лизосомные болезни накопления

Мукополисахаридоз VI типа

Синоним: синдром Марото–Лами.

Различают три клинические формы, различающиеся по степени выраженности клинических проявлений:

тяжелая;

легкая;

промежуточная.

Обычно у пациентов с тяжелой формой синдрома Марото–Лами первые симптомы заболевания появляются в возрасте двух лет, и они становятся наиболее выраженными к 6–8 годам жизни. Основными симптомами являются помутнение роговицы, черты «гарголизма», короткая шея, макроцефалия, полукоткрытый рот, тугоподвижность крупных и мелких суставов, приобретенные пороки сердца, сообщающаяся гидроцефалия и симптомы множественного дизостоза. Легкая и промежуточная формы синдрома Марото–Лами сходны с синдромом Шейе. Самый частый симптом при данном заболевании — миелопатия шейного отдела позвоночника в результате одонтоидной гипоплазии. У большинства пациентов наблюдается мягкая деформация грудной клетки и деформация кистей по типу «когтистой кисти». Часто встречается гепатоспленомегалия, реже — изолированная спленомегалия. Как правило, интеллект у пациентов не страдает.

Глава 4. Лизосомные болезни накопления

Мукополисахаридоз VII типа

Синоним: синдром Слая.

Большинство тяжелых форм данного синдрома манифестируют с рождения так называемой неиммунной водянкой плода, что может быть обнаружено внутриутробно при проведении ультразвукового исследования. У других пациентов основные клинические симптомы находят с рождения в виде гепатоспленомегалии, признаков множественного дизостоза и уплотнения кожных покровов. В менее тяжелых случаях болезни дебютные симптомы возникают на первом году жизни и сходны с таковыми при синдроме Гурлер или тяжелой форме синдрома Хантера.

Глава 4. Лизосомные болезни накопления

Мукополисахаридоз IX типа

К настоящему моменту имеются клинические описания одного пациента — девочки 14 лет. Основными клиническими проявлениями заболевания являлись симметричные узелковые отложения в околоушных областях, мягкие дисморфические черты, задержка роста и сохранный интеллект, а тугоподвижность суставов отсутствовала. При рентгенографии были обнаружены множественные изъязвления вертлужных впадин.

#### Диагностика

Клинический полиморфизм характерен для многих лизосомных болезней накопления, в том числе и для мукополисахаридозов. Это затрудняет дифференциальную диагностику этих болезней на клиническом уровне, и для точного установления диагноза требуется проведение лабораторных методов исследования, основанных на использовании биохимических тестов, — исследование спектра и количества экскретируемых ГАГ, определение активности лизосомных ферментов и методов ДНК-диагностики.

#### Лечение

##### Симптоматическая терапия при МПС

Независимо от типа МПС все пациенты должны регулярно наблюдаться различными специалистами: педиатрами, кардиологами, неврологами, отоларингологами, ортопедами, что позволяет выявлять осложнения основного заболевания как можно раньше и назначать адекватную симптоматическую терапию. Каждый пациент с МПС требует индивидуального подхода к обследованию и лечению (табл. 4.4).

Таблица 4.4. Симптоматическая терапия при мукополисахаридозах

Система органов	Клинические симптомы	Лечение
Орган зрения	Помутнение роговицы	Избегать прямого воздействия солнечных лучей; трансплантация роговицы
	Глаукома	Бета-блокаторы; хирургическое лечение
Орган слуха	Частые отиты	Антибактериальная терапия, хирургическое лечение
	Нейросенсорная тугоухость	Слухопротезирование
Зубочелюстная система	Кариес, абсцесс	Гигиена полости рта, удаление зубов
Дыхательная система	Обструкция верхних дыхательных путей	Хирургическое лечение (тонзиллэктомия, аденотомия, установление трахеостомы)
	Апноэ во сне	Кислородотерапия, СИПАП <sup>1</sup>
	Рестриктивная болезнь легких	Кислородотерапия, СИПАП <sup>1</sup>
Сердечно-сосудистая система	Кардиомиопатия	Сердечные препараты
	Пороки клапанной системы сердца	Сердечные препараты, пластика сердечных клапанов
Желудочно-кишечный тракт	Диарея	Препараты, улучшающие моторику желудочно-кишечного тракта
	Гиперсаливация	Хирургическая реканализация сливаторных протоков
	Грыжи	Хирургическое лечение (грыжесечение)
Центральная нервная система	Гидроцефалия	Вентрикулоперитонеальное или вентрикулоатриальное шунтирование
	Миелопатия	Хирургическая декомпрессия
Центральная нервная система	Судороги	Антиэпилептические препараты
	Нарушения поведения	Терапия, направленная на коррекцию поведения
	Нарушения сна	Медикаментозное лечение, направленное на коррекцию сна

	Умственная отсталость	Ноотропная, нейротрофическая терапия
Периферическая нервная система	Туннельный синдром карпальной области	Хирургическая декомпрессия
Костно-суставная система	Нестабильность атланто-аксиального сочленения	Хирургическая декомпрессия
	Дисплазия тазобедренных суставов	Анальгетики, хирургическая ортопедическая коррекция
	Кифоз/кифосколиоз	Корсеты, ортопедическая хирургическая коррекция
	Контрактуры суставов	Физиотерапевтическое лечение и ортезы
	Вальгусная деформация конечностей	Остеотомия

#### Глава 4. Лизосомные болезни накопления

**Примечание.** <sup>1</sup> СИПАП терапия — метод, основанный на поддержании искусственной вентиляции легких при постоянном положительном давлении.

#### Специфическая ферментная заместительная терапия

ФЗТ при ЛБН на сегодняшний день служит одним из наиболее физиологических методов терапии. ФЗТ эффективно восполняет недостаточность фермента, однако препараты не проникают через гематоэнцефалический барьер и не способны остановить прогрессирование неврологических нарушений и развитие необратимых нейрокогнитивных изменений центральной нервной системы у пациентов с МПС.

В настоящее время созданы и зарегистрированы на территории РФ препараты для фермент-заместительной терапии: МПС I типа — ларонидаза (Альдуразим<sup>®</sup>, Санофи), МПС II типа — идурсульфаз (Элапраза<sup>®</sup>, Шайер), МПС IVA типа — элосульфаз-альфа (Вимизим<sup>®</sup>, Биомарин), МПС VI типа — препарат галсульфаз (Наглазим<sup>®</sup>, Биомарин). В последние годы разрабатываются подходы для коррекции неврологических нарушений, созданы препараты, способные проникать через ГЭБ, а также применяется интратекальное введение ферментов или внутрижелудочковое через резервуар Омайя.

Для других типов МПС пока не разработано специфического лечения (табл. 4.5).

**Таблица 4.5.** Ферментная заместительная терапия при мукополисахаридозах

Тип МПС, препарат ФЗТ	Показания	Режим дозирования
МПС IV типа, Элосульфаз альфа VIMIZYM	Препарат показан для лечения мукополисахаридоза IVA (синдром Моркио)	2 мг/кг, внутривенно капельно, ежедневно
МПС I, «Альдуразим»	Препарат показан для лечения «мягких» форм МПС I (синдромов Гурлер–Шейе и синдрома Шейе). При синдроме Гурлер с выраженными неврологическими нарушениями, препарат показан для лечения экстраневральных осложнений	100 Ед/кг, внутривенно капельно, ежедневно
МПС II, «Элапраза»	Препарат показан для лечения легких и средних по тяжести форм заболевания и экстраневральных осложнений при тяжелой форме	2 мг/кг внутривенно капельно, ежедневно
МПС VI, «Наглазим»	Препарат показан для лечения легких и средних по тяжести форм заболевания	1 мг/кг внутривенно капельно, ежедневно

Клинические испытания показали, что ФЗТ безопасна, хорошо переносится, не вызывает выраженных побочных эффектов и приводит к выведению негидролизованного субстрата. Как при внутривенном введении любого белкового препарата, возможно развитие реакций гиперчувствительности аллергического типа. При появлении этих реакций рекомендуется немедленное прекращение введения ФЗТ, и должно быть начато лечение по современным стандартам оказания экстренной медицинской помощи. При начале лечения или при возобновлении прерванного лечения рекомендуется проведение премедикации (антигистаминными средствами и/или антипиретиками) приблизительно за 60 мин до начала инфузии для сведения к минимуму возможности возникновения связанных с инфузией реакций. В случае развития легких или умеренно выраженных реакций, связанных с инфузией, следует рассмотреть вопрос о введении антигистаминных средств, а также парацетамола/ибупрофена и/или уменьшении скорости инфузии.

#### Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

ТГСК может корректировать недостаточность фермента при ЛБН. Практически ко всем болезням данной группы был применен этот терапевтический подход. Большинство публикаций касаются лишь единичных случаев, и при подавляющем числе ЛБН это не приводило к исчезновению всех осложнений заболевания. Первое заболевание из группы ЛБН, для которого была проведена ТГСК, — МПС I, синдром Гурлер. На сегодняшний день очевидно, что ТГСК при этом заболевании приводит к значительному улучшению состояния пациентов, хотя некоторые осложнения не поддаются полной коррекции.

К настоящему моменту проведено более 600 трансплантаций с синдромом Гурлер и применением как клеток костного мозга, так и пуповинной крови. В настоящее время аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в сочетании с пре-, интра- и посттрансплантационным введением ларонидазы (ФЗТ) является «золотым стандартом» лечения больных с МПС I–Г (синдромом Гурлер). ТГСК применяется для лечения только тяжелых форм МПС I типа — синдрома Гурлер, что позволяет корректировать недостаточность фермента  $\alpha$ -L-идуронидазы и в свою очередь приводит к значительному улучшению состояния пациента, хотя некоторые тяжелые осложнения заболевания полностью не регрессируют. ТГСК должна быть проведена как можно раньше, до появления грубых неврологических расстройств, несмотря на высокий риск серьезных посттрансплантационных осложнений. Только после тщательного обследования кандидата на проведение ТГСК коллегиально решается вопрос о возможном проведении данного вида лечения (рис. 4.20).



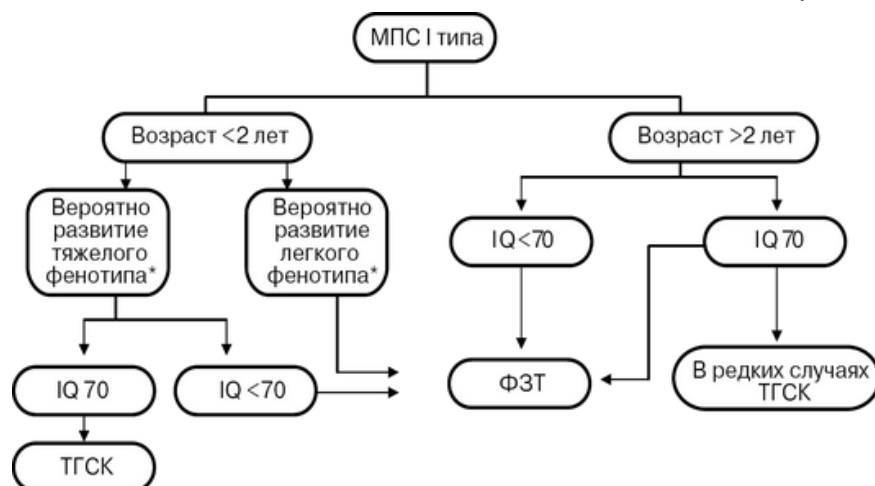


Рис. 4.20. Алгоритм принятия решения о проведении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток больному с мукополисахаридозом I типа

Пациенты, которым планируется проведение ТГСК, предварительно должны получить курс ФЗТ, поскольку это улучшает их клиническое состояние. Рекомендовано лечение детей, которые готовятся к ТГСК, по схеме.

#### Глава 4. Лизосомные болезни накопления

1. До трансплантации 12 нед и после пересадки не менее 15–17 нед проводится ФЗТ.

2. Продолжительность терапии перед пересадкой может быть короче 12 нед. Это зависит от общего состояния пациента и наличия подходящего донора.

3. Продолжительность ФЗТ после трансплантации зависит от уровня ГАГ.

В последние годы появился ряд публикаций, указывающих на возможную эффективность ТГСК и при других формах МПС, в частности при болезни Хантера. При выявлении мутаций, ассоциированных с тяжелым неврологическим фенотипом МПС II (например, полная делеция гена), данный подход к лечению может быть рассмотрен. При МПС III (синдром Санфилиппо) ТГСК неэффективна. Из-за отсутствия доказательств и высоких рисков посттрансплантационных осложнений трансплантация гемопоэтических стволовых клеток не признана в качестве метода лечения МПС IV.

#### Профилактика

В отягощенных семьях возможно проведение пренатальной диагностики биохимическими методами — определение активности лизосомных ферментов в ворсинах хориона или методами ДНК-анализа, если генотип пробанда известен. При болезни Хантера рекомендуют проведение обследования родственников по материнской линии для выявления носительниц данного заболевания.

#### Прогноз

Прогноз заболевания во многом зависит от типа мукополисахаридоза.

#### Глава 4. Лизосомные болезни накопления

##### Болезнь Гоше

MIM #230800, #230900, #231000. Синонимы: недостаточность глюкоцереброзидазы.

**Болезнь Гоше** — наследственное аутосомно-рецессивное заболевание из группы ЛБН, возникающее в результате недостаточности фермента  $\beta$ -D-глюкоцереброзидазы, что приводит к накоплению глюкозилцерамидов [глюкозилцереброзидов (GlcCer)] в клетках ретикулоэндотелиальной системы (главным образом в селезенке, печени и костном мозге).

#### История вопроса

Впервые в 1882 г. заболевание описал французский врач P. Gaucher. Он обнаружил характерные клетки, накапливающие нерасщепленные жиры, у больного с увеличенной селезенкой. Позднее эти клетки были названы клетками Гоше, а заболевание в честь описавшего его доктора — болезнью Гоше.

#### Эпидемиология

Болезнь Гоше — самое распространенное заболевание из группы ЛБН. Болезнь Гоше встречается с частотой от 1:40 000 до 1:60 000 у представителей всех этнических групп, в популяции евреев-ашкенази частота этого заболевания достигает 1:450.

#### Классификация

Различают три формы заболевания:

болезнь Гоше I типа, хроническая без поражения нервной системы;

болезнь Гоше II типа, острая нейронопатическая;

болезнь Гоше III типа, подострая нейронопатическая.

#### Этиология

Аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями гена GBA, кодирующего фермент глюкоцереброзидазы. Ген картирован на хромосоме 1q21.

#### Патогенез

В результате дефекта глюкоцереброзидазы в клетках ретикулоэндотелиальной, нервной системы накапливаются глюкоцереброзиды и сфинголипиды. Число и размер лизосом резко увеличиваются, приводя к гибели клеток.

Гистохимически это проявляется «пенистыми» клетками (клетки Гоше) в ретикулоэндотелиальной системе селезенки, костного мозга, лимфоузлов, печени, плаценты, головного мозга. При болезни Гоше происходит дегенерация нейронов в базальных ганглиях, преимущественно в теменных и затылочных долях коры полушарий большого мозга.

#### Клиническая картина

##### Тип I

**Хроническая, или ненейропатическая, форма** характеризуется широким диапазоном манифестации от 5 до 80 лет и медленным прогрессированием заболевания. Неврологические симптомы отсутствуют, доминирует гепатоспленомегалия, остеопеническая и остеолитическая дегенерация скелета.

##### Тип II

**Острая нейронопатическая форма** отличается быстрым и злокачественным течением. В первые месяцы жизни обнаруживают задержку физического, интеллектуального развития и увеличение размеров печени и селезенки.

Довольно быстро развивается гипотрофия вплоть до кахексии. Неврологическая симптоматика разнообразна: прогрессирующие психомоторные расстройства, спастичность, гиперрефлексия, оромандибулярная

дистония, косоглазие, окуломоторная апраксия, судороги, бульбарно-псевдобульбарный синдром. Летальный исход наступает обычно на первом году жизни.

#### Тип III

**Подострая нейронопатическая форма.** Дебют заболевания с раннего детства до второго десятилетия жизни. Характеризуется медленным прогрессированием. Манифестными симптомами являются гепатоспленомегалия и неврологические расстройства, сходные с таковыми при типе II. Нередки проявления геморрагического диатеза, носовые и кишечные кровотечения.

#### Диагностика

Основные методы подтверждения диагноза — определение активности глюкоцереброзидазы в лейкоцитах, ККФ, пятнах высушенной крови, методы ДНК-анализа.

Дополнительными биохимическими маркерами, характерными для болезни Гоше, являются значительное повышение активности хитотриозидазы, а также концентрации PARC/CCL18, CLcSph/Lyso-Gb1 в плазме крови.

#### Лечение

Методы эффективной терапии для типа II не разработаны. Для типа I с успехом применяется и ФЗТ — препарат Церезим<sup>®</sup> (компания «Genzyme Corp.», США). Дозы препарата при ФЗТ подбираются индивидуально специалистами, имеющими опыт лечения этого заболевания, в зависимости от клинической картины болезни и ответа на терапию.

При болезни Гоше препарат Церезим<sup>®</sup> назначают 1 раз в 2 нед внутривенно капельно, медленно: при I типе болезни Гоше в дозе от 15–60 Ед/кг, при II и III типах максимальная доза составляет 120 Ед/кг. Терапия проводится пожизненно. Созданы и другие препараты для ФЗТ, которые с успехом применяются во всем мире и в России для лечения болезни Гоше I типа, например велаглуцераза альфа («VPRIV», «Shire Human Genetic Therapies», США), отечественный биоаналог Церезима – Глуразим<sup>®</sup> и талиглуцераза альфа (Элисо<sup>®</sup>).

Другим подходом к лечению может быть использование субстратредуцирующей терапии. В мире зарегистрировано два препарата для перорального применения.

Один из них — Элиглустат («Джензайм Ирландия Лимитед», Ирландия). Препарат назначают пациентам с болезнью Гоше I типа старше 18 лет. На фоне применения препарата Элиглустат было продемонстрировано уменьшение объема органов и улучшение гематологических показателей в течение четырехлетнего периода лечения. Препарат Элиглустат показан для длительной терапии взрослых пациентов с болезнью Гоше I типа, который является медленным метаболитом (ММ), промежуточным метаболитом (ПМ) или быстрым метаболитом (БМ) по изоферменту CYP2D6.

Второй препарат — «Завеска<sup>®</sup>» (миглустат) (компания «Actelion», Швейцария) назначают взрослым пациентам при легком и среднетяжелом течении болезни Гоше I типа, в том числе при непереносимости или невозможности применения ФЗТ. Учитывая его побочные действия на ЖКТ, пациентам следует соблюдать определенную диету при приеме препарата.

#### Глава 4. Лизосомные болезни накопления

##### Профилактика

Возможно проведение пренатальной диагностики биохимическими или молекулярно-генетическими методами, если генотип пробанда известен.

##### Прогноз

Прогноз при болезни Гоше I типа благоприятный в случае своевременного начала лечения. При развитии необратимых повреждений костно-суставной системы показано ортопедическое лечение. При поражении жизненно важных внутренних органов прогноз определяется степенью их дисфункции и развитием осложнений. При II и III типах болезни Гоше прогноз по заболеванию, как правило, неблагоприятный.

#### Глава 4. Лизосомные болезни накопления

Болезнь Ниманна–Пика, тип А; болезнь Ниманна–Пика, тип В

MIM #257200, #607616. Синонимы: болезнь Ниманна–Пика, тип А (сфингомиелиновый липидоз, сфингомиелиназная недостаточность, болезнь Ниманна–Пика).

Болезнь Ниманна–Пика, тип В (болезнь Ниманна–Пика, тип Е, болезнь Ниманна–Пика, тип F, болезнь Ниманна–Пика, промежуточная форма с вовлечением в патологический процесс внутренних органов и быстрым прогрессированием).

**Болезнь Ниманна–Пика, тип А/В** — наследственные аутосомно-рецессивные заболевания из группы ЛБН, возникающие в результате недостаточной активности фермента сфингомиелиназы, что приводит к накоплению липидов, преимущественно сфингомиелина, в клетках ретикулоэндотелиальной и нервной систем. Клинические фенотипы типов А и В различны. Болезнь Ниманна–Пика, тип А характеризуется наличием первых клинических проявлений в младенческом возрасте, вовлечением в патологический процесс нервной системы, поражением внутренних органов, легких и ранним неблагоприятным исходом до 3 лет; типа В — началом заболевания в позднем младенческом возрасте, поражением селезенки, печени, легких, без поражения нервной системы и более длительной выживаемостью.

##### История вопроса

Болезнь впервые описана А. Niemann в 1914 г. В 1922 г. А. Pick дал подробную морфологическую характеристику болезни.

##### Эпидемиология

Редкое наследственное заболевание. Частота 1:250 000 живых новорожденных.

##### Этиология

Аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями гена (SMPD1), кодирующего фермент сфингомиелиназу. Ген картирован на хромосоме 11p15.4–15.1.

##### Патогенез

Нарушение активности фермента сфингомиелиназы приводит к накоплению сфингомиелина в клетках ретикулоэндотелиальной и нервной систем. При микроскопии во всех органах обнаруживаются «пенистые» клетки, так называемые клетки Ниманна–Пика.

##### Клиническая картина

**Болезнь Ниманна–Пика, тип А**

Дебют болезни — первый год жизни. Основными клиническими проявлениями болезни являются: гепатоспленомегалия, диффузные инфильтраты в легких и прогрессирующие неврологические расстройства. Начальными симптомами заболевания могут быть затянувшаяся желтуха, увеличенный в объеме живот, нарушения вскармливания, рвота, диарея, гипертермия. У всех пациентов наблюдаются гепатоспленомегалия, задержка психоречевого развития, мышечная гипотония или ригидность и происходит постепенная утрата ранее приобретенных двигательных и психомоторных навыков. У 50% больных обнаруживают дегенерацию макулы по типу «вишневой косточки». Неблагоприятный исход обычно возникает до трех лет.

**Болезнь Ниманна–Пика, тип В**

Манифестирует в более позднем возрасте. Основными клиническими проявлениями болезни бывают: гепатоспленомегалия, диффузные инфильтраты в легких. У ряда больных отмечается макулярная дегенерация по типу «вишневой косточки».

**Диагностика**

Характерна микроцитарная анемия, тромбоцитопения, «пенистые» клетки в пунктате костного мозга и печени. Основные методы подтверждения диагноза — определение активности сфингомиелиназы в лейкоцитах, ККФ, методы ДНК-анализа.

**Лечение**

При болезни Ниманна–Пика, тип А/В возможно проведение ТГСК при отсутствии поражения нервной системы. У таких пациентов при успешном приживлении гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) повышается активность фермента сфингомиелиназы, улучшаются показатели крови и уменьшаются в размерах внутренние органы. Для ФЗТ болезни Ниманна–Пика, тип В применяется препарат олипудаза альфа.

**Профилактика**

Возможно проведение пренатальной диагностики биохимическими или молекулярно-генетическими методами, если генотип пробанда известен.

**Прогноз**

Прогноз по заболеванию неблагоприятный.

**Глава 4. Лизосомные болезни накопления****Болезнь Ниманна–Пика, тип С**

МIM #257220, #607623, #607625. Синонимы: болезнь Ниманна–Пика, обусловленная блоком эстерификации холестерина, болезнь Ниманна–Пика, подострая юношеская форма, болезнь Ниманна–Пика, хроническая нейронапатическая форма, нейровисцеральная болезнь накопления с надъядерной офтальмоплегией, Ниманна–Пика болезнь, тип D.

**Болезнь Ниманна–Пика, тип С** — наследственное аутосомно-рецессивное заболевание из группы ЛБН, характеризующееся выраженным клиническим полиморфизмом и прогрессирующими неврологическими нарушениями.

**История вопроса**

В 1961 г. J. Crocker разделил болезнь Ниманна–Пика на 4 клинических фенотипа (типы А, В, С, D). До открытия молекулярно-генетического дефекта считалось, что все данные заболевания обусловлены мутациями в гене сфингомиелиназы. В конце 1990-х гг. были картированы гены NPC1 и NPC2, мутации которых приводят к болезни Ниманна–Пика, тип С.

**Эпидемиология**

Редкое наследственное заболевание. Частота заболевания составляет 1:100 000–1:120 000 живых новорожденных.

**Классификация**

К настоящему моменту различают два типа болезни: болезнь Ниманна–Пика, тип С 1-го типа; болезнь Ниманна–Пика, тип С 2-го типа.

**Этиология**

В 95% случаев болезнь Ниманна–Пика, тип С 1-го типа связана с мутациями гена NPC1 (локус 18q11–q12). Около 4% случаев приходится на болезнь Ниманна–Пика, тип С 2-го типа, которая связана с мутациями гена NPC2 (локус 14q24).

**Патогенез**

Гены NPC1 и NPC2 кодируют белки клеточной мембраны, отвечающие за транспорт холестерина и липидов внутри клетки. NPC1 относится к семейству генов, кодирующих мембранно-связанные стеролчувствительные белки.

На клеточных моделях при дефектах NPC1 установлено нарушение внутриклеточного транспорта (эффлюкса) свободного холестерина, поглощаемого клетками с фракциями липопротеинов низкой плотности.

Внутрилизосомное накопление холестерина ингибирует активность сфингомиелиназы и приводит к накоплению сфингомиелина в клетках паренхиматозных органов (печени, селезенки, почек) и нервной системы.

При микроскопии во всех органах обнаруживаются «пенистые» клетки, так называемые клетки Ниманна–Пика. При использовании специфических окрасок цитоплазма гистиоцитов приобретает цвет морской волны («sea-blue histiocytes») из-за отложения липопигмента или цериоида. Однако эти клетки не так типичны для болезни Ниманна–Пика, тип С, как для типов А и В.

**Клиническая картина**

Заболевание может манифестировать в любом возрасте — от внутриутробного до шестого десятилетия жизни, с пиком манифестации в детском возрасте.

В настоящее время приняты следующие формы болезни Ниманна–Пика, тип С, основанные на возрасте манифестации неврологических проявлений заболевания: перинатальная (начало в возрасте до 3 мес), ранняя младенческая (в возрасте от 3 мес до 2 лет), поздняя младенческая (в возрасте от 2 до 6 лет), ювенильная (в возрасте 6–15 лет) и подростковая/взрослая (в возрасте старше 15 лет).

Часто наблюдается различное клиническое течение болезни Ниманна–Пика, тип С у сибсов, несмотря на тождественность генотипа и биохимического фенотипа. Пациенты, родившиеся с тяжелой перинатальной формой, могут иметь сибсов с началом неврологических проявлений в детском или подростковом возрасте. Проявления болезни Ниманна–Пика, тип С в неонатальном периоде отмечаются в 45–65% случаев. Наиболее ранним клиническим проявлением, независимо от клинической формы заболевания, является синдром холестаза, но может отмечаться изолированная спленомегалия или гепатоспленомегалия. Также описаны случаи неиммунной водянки, асцита и гепатоспленомегалии плода. Считается патогномоничным сочетание холестаза со значительной степенью выраженности спленомегалии без признаков портальной гипертензии. В большинстве случаев признаки холестаза при этом заболевании самопроизвольно разрешаются к 6–8-му месяцу жизни, при этом увеличение печени и селезенки сохраняется еще длительное время. В 10% случаев при ранней манифестации (болезни Ниманна–Пика, тип С) наблюдается молниеносное течение с развитием печеночной недостаточности и летальным исходом в течение первого года жизни.

Инфильтраты в легких «пенистыми» клетками, как правило, наблюдаются исключительно у пациентов с ранним началом заболевания или у пациентов с мутациями в гене NPC2.

В младенчестве и раннем детстве психомоторное развитие больных не нарушено, затем появляются нарушения поведения, медленно прогрессирующие мозжечковые расстройства (неустойчивость при ходьбе, неловкость при выполнении мелких движений и дизартрия), но выраженная задержка психоречевого развития обычно развивается намного позднее.

В 50–60% случаев заболевание манифестирует в юношеском возрасте. Для юношеской формы болезни характерны прогрессирующие неврологические нарушения в виде задержки психоречевого развития, нарушения поведения, мозжечковые (атаксия, интенционный тремор, дизартрия) и экстрапирамидные (мышечная дистония, различные

виды гиперкинезов) расстройства, эпилептические приступы, вертикальный надъядерный офтальмопарез. Часто на начальных стадиях заболевания у больных наблюдаются нарушения в виде ограничения движения глазных яблок по вертикали, проявляющиеся только при спонтанных движениях, а не при слежении за предметами (неврологическим молоточком). У пациентов с болезнью Ниманна–Пика, тип С могут отмечаться любые типы эпилептических приступов (парциальные/фокальные, генерализованные, абсансы, миоклонические, тонико-клонические); приступы могут значительно отличаться по интенсивности и частоте. Нередко у таких пациентов наблюдаются проблемы поведения, нарушение обучения, синдром дефицита внимания с гиперактивностью. Психоз с шизофреноподобными проявлениями является частым симптомом у подростков/взрослых пациентов с болезнью Ниманна–Пика, тип С. Клинические проявления часто неотличимы от шизофрении с типичными слуховыми галлюцинациями, бредовыми идеями, расстройством мышления и поведения, могут наблюдаться маркеры органического психоза, в том числе зрительные галлюцинации, нарушение когнитивных функций и резистентность к психотропной терапии. Также может наблюдаться кататония, наиболее часто — у пациентов с началом заболевания в раннем возрасте. Она часто не поддается лечению и может считаться признаком органического психического заболевания. Практически у всех пациентов наблюдается гепатоспленомегалия различной степени выраженности, а в 10% случаев она может совсем отсутствовать. Специфичным симптомом на поздних стадиях заболевания служит катаплексия. Редко наблюдается демиелинизирующая полиневропатия. Почти во всех случаях в подростковом возрасте развивается деменция, дегенерационная или декортикационная ригидность, бульбарно-псевдобульбарный синдром, больные умирают в конце второго — на третьем десятилетии жизни, обычно от интеркуррентных инфекций.

#### Глава 4. Лизосомные болезни накопления

При МРТ/КТ головного мозга обычно визуализируют кортикальную и субкортикальную атрофию, атрофию мозжечка и перивентрикулярную лейкопатию.

При компьютерной электроэнцефалографии регистрируют диффузное замедление биоэлектрической активности, эпилептическую активность.

#### Диагностика

Для проведения селективного отбора пациентов для выполнения лабораторной диагностики болезни Ниманна–Пика, тип С разработан простой и эффективный инструмент — индекс вероятности болезни Ниманна–Пика, тип С, который позволяет заподозрить данную патологию на основании наличия специфических клинических проявлений и их комбинаций. Индекс разработан для пациентов моложе и старше 4 лет, удобен в использовании. Более подробная информация размещена на веб сайте [www.NPC-SI.ru](http://www.NPC-SI.ru).

Лабораторная диагностика болезни Ниманна–Пика, тип С проводится в два этапа: определение уровня специфических биомаркеров — продуктов окисления холестерина (холестан-3,5,6-триола и 7-кетостерола) в плазме крови или лизосфингомиелина 509 в пятках высушенной крови с последующим проведением молекулярно-генетического исследования у пациентов с повышенным уровнем биомаркеров.

Более подробная информация о лабораторных методах исследования на болезнь Ниманна–Пика, тип С, используемых в России и других странах, представлена в главе 9.

#### Лечение

При болезни Ниманна–Пика, тип С многочисленные попытки симптоматической медикаментозной и диетической коррекции липидного обмена, а также ТГСК или печени не привели к значительному успеху. В последнее время появились данные о положительном эффекте субстрат-редуцирующей терапии препаратом Завеска<sup>®</sup> (миглустат), компания «Actelion», Швейцария. Данный препарат ингибирует гликозилцерамидсинтазу — фермент, который катализирует первую стадию синтеза гликофинголипидов и тем самым может препятствовать их накоплению. Важным достоинством миглустата является способность проникать через гематоэнцефалический барьер.

Препарат назначают перорально, применяется с осторожностью у детей до 4 лет. Рекомендуемая доза для взрослых и детей старше 12 лет составляет 200 мг 3 раза в день. Детям до 12 лет доза — исходя из площади поверхности тела. Расчет дозы для детей до 12 лет приведен в табл. 4.6.

При катаплексии показано назначение трициклических антидепрессантов, при дистонии — антихолинергических препаратов, при эпилептических приступах — АЭТ.

**Таблица 4.6.** Расчет дозы препарата Завеска<sup>®</sup> детям до 12 лет с болезнью Ниманна–Пика, тип С

Площадь поверхности тела, м <sup>2</sup>	Рекомендованная доза
>1,25	200 мг × 3 раза в день
0,88–1,25	200 мг × 2 раза в день
0,73–0,88	100 мг × 3 раза в день
0,47–0,73	100 мг × 2 раза в день
≤0,47	100 мг × 1 раз в день

Рекомендуемая доза для взрослых и детей старше 12 лет составляет 200 мг 3 раза в день.

#### Профилактика

Возможно проведение пренатальной диагностики биохимическими или молекулярно-генетическими методами, если генотип пробанда известен.

#### Прогноз

Прогноз по заболеванию зависит от времени установления правильного диагноза. Чем раньше начато патогенетическое лечение, тем лучше прогноз.

#### Глава 4. Лизосомные болезни накопления

##### Болезнь Помпе

MIM #232300. Синонимы: гликогеноз II типа, недостаточность кислой α-глюкозидазы, недостаточность кислой мальтазы, недостаточность α-1,4-глюкозидазы.

#### История вопроса

Это редкое аутосомно-рецессивное заболевание впервые было описано в 1932 г. голландским патологоанатомом J. Pompe. В 1963 г. болезнь Помпе стала первым заболеванием, классифицированным как ЛБН после открытия Chrisian de Duve клеточных органелл — лизосом и обнаружения Henry-Gery Hers связи между причиной этой болезни и наследственным дефицитом фермента в лизосомах.

#### Эпидемиология

В зависимости от страны и этнической принадлежности частота этого заболевания варьирует от 1:14 000 до 1:300 000. Младенческая форма болезни Помпе (БП) часто встречается среди афроамериканцев, а также в южном Китае и на Тайване, в то время как взрослая форма заболевания — в Голландии. Суммарная частота всех форм БП оценивается как 1:40 000.

#### Классификация

В настоящее время не существует единой классификации БП. Иногда используют термин БП для младенческой (инfantильной) формы заболевания, а формы с более поздним началом (в подростковом и зрелом возрасте) обозначают как гликогеноз II типа или недостаточность кислой мальтазы. Кроме того, некоторые авторы выделяют атипичную, неклассическую раннюю форму или мышечный вариант БП в тех случаях, когда заболевание манифестирует в младенчестве, но не сопровождается тяжелым поражением сердца.

С клинической точки зрения выделяют несколько форм заболевания, различающихся по степени тяжести, но в большинстве случаев широкий спектр проявлений БП подразделяют на две формы: младенческую и позднюю (юношескую и взрослую).

#### Этиология

БП наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Ген GAA, кодирующий кислую глюкозидазу, картирован на хромосоме 17q25. Для некоторых мутаций установлены четкие гено-фенотипические корреляции, так, например, мутация сайта сплайсинга c.-32-13T>G встречается более чем у половины больных европейской расы с поздней формой заболевания, а при младенческой форме описаны другие мутации: p.Asp645Glu (у большинства больных из Тайваня) и частая нонсенс-мутация p.Arg854Ter (у африканцев или афроамериканцев).

#### Патогенез

В расщеплении гликогена участвуют несколько ферментов, в том числе и лизосомный фермент — кислая  $\alpha$ -глюкозидаза, поэтому гликогеноз II типа (БП), связанный с нарушениями активности данного фермента, относится как к группе ЛБН, так и к нарушениям обмена гликогена. Дефект фермента кислой  $\alpha$ -глюкозидазы приводит к накоплению гликогена в лизосомах различных тканей, при этом наиболее серьезно повреждаются сердечные, скелетные мышцы и гладкая мускулатура.

#### Клиническая картина

Клинически заболевание проявляется у всех больных поражением мышечной ткани (миопатия), но различается по возрасту начала, вовлечения органов и скоростью прогрессирования. Клинический полиморфизм может быть объяснен различиями в остаточной активности кислой  $\alpha$ -глюкозидазы, частично влиянием других генетических факторов (например, типом мутации, генами-модификаторами) и окружающей среды. У больных с младенческой формой болезни Помпе выявляется миопатический синдром различной степени выраженности, у пациентов более старшего возраста — прогрессирующая слабость мышц туловища, проксимальных отделов нижних конечностей и диафрагмы. Тяжелая кардиомегалия и кардиомиопатия выражены только у пациентов с младенческой формой заболевания.

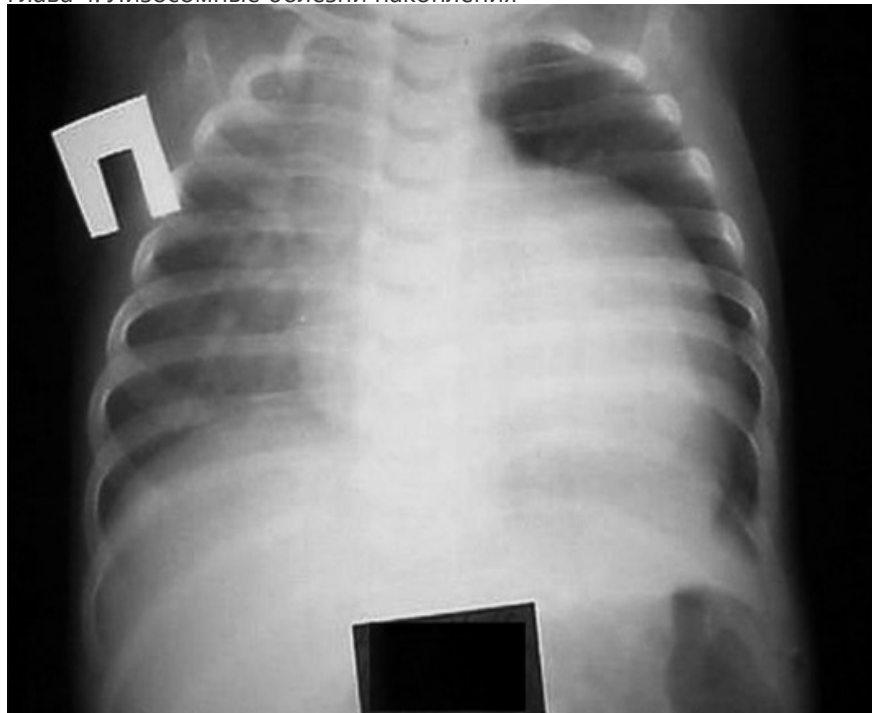
#### Младенческая форма

Первые симптомы заболевания обнаруживают с первых месяцев жизни: трудности вскармливания, плохая прибавка массы тела, дыхательные нарушения, которые часто осложняются бронхолегочными инфекциями (бронхит, пневмония), задержка моторного развития. Большинство больных имеют генерализованную прогрессирующую мышечную слабость. Несмотря на это, мышцы на ощупь твердые, гипертрофированные. Более чем у половины больных также отмечаются макроглоссия, умеренная гепатомегалия или их сочетание. Другие важные признаки, выявляющиеся при лабораторных и инструментальных исследованиях, включают кардиомегалию и значительное повышение активности креатинфосфокиназы (КФК) сыворотки крови. Младенческая форма болезни Помпе приводит к ранней смерти (до 1 года), особенно если у детей имеются значительные нарушения со стороны сердечно-сосудистой деятельности. У некоторых больных с атипичной младенческой формой БП заболевание дебютирует на несколько месяцев позже и характеризуется менее тяжелой кардиомиопатией и чуть более благоприятным прогнозом с продолжительностью жизни до 2 лет. Этим больным иногда ошибочно устанавливают диагноз — болезнь Верднига-Гоффмана или врожденная мышечная дистрофия.

У большинства детей грудного возраста с БП к 6 месяцам жизни развивается выраженная и прогрессирующая кардиомегалия (рис. 4.21). Накопление гликогена в миокарде вызывает утолщение стенок обоих желудочков и межжелудочковой перегородки. В результате возникает гипертрофическая кардиомиопатия, которая прогрессирует в дилатационную. При аутопсии размеры сердца более чем в три раза превышают норму. Довольно часто встречается фиброэластоз эндокарда. При электрокардиографии регистрируют укороченный интервал P–R, нередко в сочетании с высоким вольтажом комплексов QRS. Эти признаки типичны для заболевания, что позволяет отличить его от других кардиомиопатий, манифестирующих у детей грудного возраста.

У больных с атипичной формой развивается гипертрофия левого желудочка после 6-месячного возраста, что приводит к менее выраженным нарушениям сердечной деятельности.

Глава 4. Лизосомные болезни накопления



**Рис. 4.21. Болезнь Помпе. Рентгенография грудной клетки. Гипертрофическая кардиомиопатия**

### **Поздняя форма**

Поздняя форма БП может дебютировать в любом возрасте от первых лет жизни до зрелого возраста. Практически у всех пациентов с манифестацией заболевания после 2 лет не наблюдается выраженной патологии со стороны сердца, поражение мышц прогрессирует медленнее и прогноз заболевания менее тяжелый, чем при младенческой. Диагностика этой формы болезни, особенно у взрослых, представляет большие трудности. Дебютирующие симптомы и вовлечение внутренних органов в патологический процесс отличаются у разных больных, но все пациенты в качестве ведущего признака отмечают медленно прогрессирующую мышечную слабость. Проксимальные мышцы (туловища и нижних конечностей), как правило, поражаются в первую очередь, затем вовлекаются диафрагма и другие мышцы, участвующие в акте дыхания, что приводит к легочной недостаточности и затруднению/нарушению дыхания во сне.

Болезнь может также проявиться в зрелом возрасте (от 20 до 60 лет). Многие больные, которым установлен диагноз в зрелом возрасте, отмечают быструю утомляемость в той или иной степени, одышку при физической нагрузке или их сочетание, которые беспокоили их с детства. У взрослых преобладающим симптомом служит медленно прогрессирующая мышечная слабость в нижних конечностях с вовлечением мышц туловища, дыхательной недостаточностью или их сочетанием. Не все мышцы поражаются в равной степени, даже если относятся к одной и той же группе. По мере прогрессирования болезни исчезают глубокие сухожильные рефлексы. Приблизительно для одной трети всех взрослых пациентов характерно наличие дыхательной недостаточности.

### **Диагностика**

У всех пациентов с данным заболеванием наблюдается повышение активности КФК. Наиболее высокая активность фермента, как правило, выявляется при младенческой БП (до 2000 МЕ/л). Примерно у 95% пациентов с поздним началом также отмечается повышение уровня КФК. Активность сывороточных ферментов, таких как аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза или лактатдегидрогеназа, может быть повышена, что связано с процессами миолиза.

В отличие от других форм гликогенозов при БП гликоген накапливается внутри лизосом, и, как правило, нарушения метаболизма глюкозы — гипогликемия и другие метаболические нарушения — не выявляются; реакция на введение эпинефрина и глюкагона находится в пределах нормы.

У большинства больных БП при ЭНМГ находят миопатические изменения. Другие часто встречающиеся изменения могут включать псевдомиотонические разряды (миотонические разряды без клинических признаков миотонии), потенциалы фибрилляции, положительные острые волны и повышенную электрическую возбудимость. Скорости проведения для моторных и сенсорных нервов, как правило, остаются в норме.

Во многих случаях при рентгенографии грудной клетки выявляют выраженную кардиомегалию, что позволяет впервые предположить БП. При эхокардиографическом исследовании у пациентов с младенческой формой БП находят утолщение стенки желудочков и межжелудочковой перегородки, обструкцию выносящего тракта левого желудочка. На электрокардиограмме (ЭКГ) обнаруживают укорочение интервала P–R, а также высокий вольтаж комплексов QRS. Пациенты с поздней формой болезни редко имеют гипертрофию сердца и изменения на ЭКГ. При гистологическом исследовании выявляют накопление гликогена в миокарде, скелетных и гладких мышцах, в печени, а также в центральной нервной системе (в клетках передних рогов спинного мозга и двигательных ядрах черепных нервов, залегающих в стволе головного мозга).

Для подтверждения диагноза проводится определение активности кислой  $\alpha$ -глюкозидазы в ККФ или мышечном биоптате. Остаточная активность кислой  $\alpha$ -глюкозидазы в ККФ может быть более 10% нормы при манифестации заболевания в детстве и юношеском возрасте и достигать 40% нормы у пациентов, заболевших позднее. Измерение активности кислой  $\alpha$ -глюкозидазы в лейкоцитах не дает достоверного результата из-за присутствия нескольких нейтральных мальтаз, которые могут иметь остаточную активность и при кислом pH. Так, у пациентов с БП активность кислой  $\alpha$ -глюкозидазы в лейкоцитах крови только слегка снижена или близка к норме. Исследование мононуклеарных клеток периферической крови хотя и предпочтительнее, но также не всегда дает достоверный результат.

### **Лечение**

#### **Симптоматическая терапия болезни Помпе**

У детей и подростков с БП наблюдается резкая слабость диафрагмы и межреберных мышц. Для уменьшения или устранения дыхательной недостаточности им может потребоваться искусственная вентиляция легких (ИВЛ). У больных младенческой БП часто наблюдается коллапс левой нижней доли легкого из-за сдавливания левого главного бронха гипертрофированным сердцем. В зависимости от клинической ситуации, степени и типа дыхательной недостаточности могут использоваться как неинвазивные методы (двухуровневая вентиляция, дыхание с непрерывным положительным давлением), так и инвазивный метод с проведением интубации. Пациенты, находящиеся на постоянной ИВЛ, нуждаются в трахеостомии. У пациентов с БП нет бронхообструкции, поэтому бронходилататоры должны использоваться с осторожностью, так как эти препараты могут негативно влиять на сердечную деятельность.

Общая анестезия должна осуществляться только по абсолютным показаниям и только анестезиологами, которые имеют опыт работы с такими больными. Во время любой анестезии важно обеспечить постоянное поддержание коронарной перфузии. При небольших операциях у этих детей для обезболивания используется кетамин в дозе 0,5 мг/кг внутривенно, оттитрованный до седативного эффекта и дополненный введением безопасных доз препаратов для местной анестезии без добавления адреналина.

#### **Глава 4. Лизосомные болезни накопления**

Для поддержания ударного объема сердца и сердечного выброса необходим контроль над объемом циркулирующей крови и уровнем давления в коронарных артериях. Превышение необходимого объема инфузии приведет к отеку легких, а недостаточное наполнение желудочков может спровоцировать усиление обструкции выходного тракта левого желудочка и снижение коронарной перфузии. Необходимо контролировать диастолическое давление и показатели частоты сердечных сокращений, поскольку утолщенная стенка желудочка препятствует увеличению ударного объема сердца и сердечного выброса при развитии брадикардии. Такие пациенты также не переносят повышения давления в дыхательных путях вследствие падения внутрисосудистого давления, вызванного чрезмерной ИВЛ с постоянным положительным давлением.

Дети грудного возраста с обструктивной кардиомиопатией подвержены риску снижения коронарной перфузии при проведении общей анестезии. В таких случаях возможно использование внутриартериального катетера для постоянного мониторинга давления крови, как во время проведения общей анестезии, так и во время седации. Если вследствие выраженной кардиомиопатии возникает ишемия миокарда, таким детям может потребоваться послеоперационное наблюдение в отделении интенсивной терапии.

У детей с младенческой БП на более ранних стадиях болезни обычно обнаруживают тяжелую степень гипертрофии желудочков с обструкцией выходного тракта левого желудочка или без нее. Систолическая функция левого желудочка находится в норме или даже бывает гипердинамической. Считается, что таким пациентам в случае

значительной обструкции выходного тракта могут помочь  $\beta$ -адреноблокаторы. В подобной ситуации применение дигоксина, других инотропных препаратов, диуретиков и препаратов, снижающих постнагрузку, таких как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, может усилить обструкцию. Но эти препараты широко используются на более поздних стадиях болезни, когда происходит дилатация желудочка со снижением систолической функции сердца.

У некоторых пациентов с БП улучшить состояние помогает высокобелковая, низкоуглеводная диета или диета, обогащенная L-аланином. Однако достоверных доказательств эффективности этого метода лечения пока не получено. Ослабленным больным, особенно детям грудного возраста, требуется установление назогастрального зонда. Это предотвращает развитие гипотрофии и возникновение аспирационного синдрома во время кормления.

#### **Ферментная заместительная терапия**

Для БП разработана ФЗТ. Рекомендовано проведение ФЗТ пациентам с установленным диагнозом БП с целью замедления прогрессирования болезни, улучшения состояния костно-мышечной системы и стабилизации состояния дыхательной системы, повышения выживаемости и удлинения периода их жизни до наступления необходимости в вентилиции легких и кресле-коляске.

Первый созданный препарат для ФЗТ — Майозайм<sup>®</sup> (компания Genzyme Corp., США). ФЗТ при БП направлена непосредственно на первичный дефект метаболизма путем внутривенного введения рекомбинантной кислой  $\alpha$ -глюкозидазы человека для восполнения недостаточности фермента. Эффективность лечения зависит от стадии заболевания. У некоторых больных наблюдаются заметные клинические улучшения, у других ответ на терапию минимальный.

В США, ЕС и России зарегистрирован новый вариант лечения БП — препарат авалглюкозидаза альфа (Нексвизайм). Авалглюкозидаза альфа — это кислая альфа-глюкозидаза человека, продуцируемая в клетках яичников китайского хомячка (Chinese Hamster Ovary — CHO) с помощью технологии рекомбинантной ДНК. Препарат авалглюкозидаза альфа показан в качестве средства длительной ФЗТ у детей от 6 мес, подростков и взрослых пациентов с подтвержденным диагнозом болезни Помпе (недостаточность кислой альфа-глюкозидазы).

Увеличенное количество М6Ф- и бис-М6Ф-остатков на поверхности фермента улучшает поглощение этого препарата клетками-мишенями, ускоряет расщепление гликогена в лизосомах и позитивно влияет на клинические исходы. В многолетней программе клинических исследований доказано, что длительная ФЗТ препаратом авалглюкозидаза альфа приводит к улучшению показателей дыхательной функции, двигательной функции, мышечной силы и качества жизни пациентов с БП, включая улучшение функции сердца у детей с МБП. Пациенты с болезнью Помпе с поздним началом (БППН) — рекомендованный режим дозирования авалглюкозидазы альфа: 20 мг/кг массы тела 1 раз каждые 2 недели. Пациенты с младенческой формой болезни Помпе (МБП) — рекомендованный режим дозирования авалглюкозидазы альфа: 40 мг/кг массы тела 1 раз каждые 2 нед.

ТГСК при БП оказалась неэффективной из-за слабого проникновения фермента в мышечную ткань. Возможно, трансплантация мезенхимальных стволовых клеток в будущем окажется эффективнее.

#### **Профилактика**

Возможно проведение пренатальной диагностики биохимическими методами или молекулярно-генетическими, если генотип пробанда известен.

#### **Прогноз**

Прогноз зависит от возраста манифестации заболевания.

Глава 4. Лизосомные болезни накопления

Нейрональные цероидные липофусцинозы

**Нейрональные цероидные липофусцинозы (НЦЛ)** — наследственные нейродегенеративные заболевания, характеризующиеся эпилептическими приступами, резистентными к АЭТ, прогрессирующими нарушениями интеллектуального, двигательного развития, снижением зрения. Морфологическим маркером НЦЛ служит накопление патологического аутофлюоресцентного материала (липофусцина) в головном мозге и других тканях.

#### **История вопроса**

Первые случаи НЦЛ, вероятно, были описаны еще в начале XIX в. В 1826 г. С. Stengel изучил семейный случай заболевания с клиническими симптомами НЦЛ, такими как эпилептические приступы, нарушение психоречевого развития и прогрессирующее снижение зрения. Bernard Sachs в 1896 г. предложил объединить заболевания, характеризующиеся ранним дебютом, прогрессирующей утратой зрения, психомоторных навыков и ранним неблагоприятным исходом в группу амавротической семейной идиотии. В 1903 г. F. Batten впервые описал пациентов, страдающих семейной церебральной дегенерацией в сочетании с макулярными изменениями на глазном дне с поздним дебютом, и выделил данную форму из группы амавротической семейной идиотии. В 1905 г. W. Spielmeyer подтвердил опубликованные данные F. Batten и привел собственные наблюдения о специфической форме амавротической семейной идиотии. В этом же году H. Vogt описал юношескую форму амавротической семейной идиотии. Несмотря на обнаруживаемые клинические различия между этими формами амавротической семейной идиотии, суждение о болезни оставалось прежним, и она рассматривалась как клинические варианты одного заболевания. В 1905 г. K. Schaffer при патоморфологическом исследовании ткани головного мозга пациентов при всех формах амавротической семейной идиотии обнаружил накопление липидов в нервной ткани, что подтверждало данную точку зрения. В 1908 г. J. Jansky впервые описал новую форму амавротической семейной идиотии с атрофией мозжечка. В 1913 г. M. Bielchowsky описал сходную клинко-патоморфологическую картину у трех сибсов с судорогами, быстрой утратой двигательных навыков, деменцией и слепотой с дебютом после 3,5 лет. Он предположил, что эта форма болезни является поздней младенческой формой амавротической семейной идиотии и отличается от юношеских форм. В 1963 г. W. Zeman и др. и Alpert и др. было обнаружено накопление аутофлюоресцентного вещества, похожего на цероид и липофусцин, в различных тканях у пациентов, страдающих поздней формой амавротической семейной идиотии. В 1969 г. W. Zeman и др. и P. Dyken и др. предположили, что данный морфологический маркер характеризует самостоятельную нозологическую форму — нейрональный цероидный липофусциноз. До сих пор различные типы НЦЛ принято называть по имени авторов, впервые открывших эти заболевания.

#### **Эпидемиология**

НЦЛ широко распространены во всем мире и, возможно, являются наиболее частыми заболеваниями из группы наследственных нейродегенеративных болезней, манифестирующих в детском возрасте. На сегодняшний день описаны сотни случаев НЦЛ в Скандинавских странах, Италии, Великобритании, Ирландии, Канаде, Соединенных Штатах, Мексике, Японии, но, без сомнения, гораздо больше случаев остается недиагностированными. В России описано около 30 случаев НЦЛ 2-го типа, а также НЦЛ 1 и НЦЛ 3. Суммарная частота встречаемости всех форм НЦЛ в мире составляет 1:25 000. НЦЛ, по-видимому, превалирует на севере Европы. Так, частота НЦЛ в Финляндии составляет 1:20 000. НЦЛ 6-го типа преимущественно встречается в Финляндии, Пакистане, Румынии, Чехии и Португалии. НЦЛ 3-го типа



встречается повсеместно, хотя возможно и накопление заболевания в отдельных странах. Частота данной формы НЦЛ в Исландии составляет 7,0 на 100 000 живых новорожденных, в Западной Германии — 0,71 на 100 000 живых новорожденных.

#### Классификация

В зависимости от возраста начала заболевания, клинической картины НЦЛ подразделяют на шесть основных форм: врожденную (CNCL), младенческую (INCL), позднюю младенческую (LINCL), юношескую (JNCL), взрослую (ANCL) и северную эпилепсию (NE, PEMR). Они обусловлены мутациями по крайней мере в 10 разных генах. Также принято разделять НЦЛ на типы в зависимости от первичного молекулярно-генетического дефекта — НЦЛ 1 (ген CLN1), НЦЛ 2 (ген CLN2), НЦЛ 3 (ген CLN3) и так далее. Наиболее распространенные и хорошо изученные — НЦЛ 1, 2, 3-го типов. Последняя классификация НЦЛ представлена в табл. 4.7.

#### Этиология

Все заболевания из этой группы имеют аутосомно-рецессивный тип наследования, за исключением болезни Куфса (CLN4), которая наследуется по аутосомно-доминантному типу. Данные по этиологии НЦЛ приведены в табл. 4.7.

**Таблица 4.7.** Классификация и этиология нейрональных цероидных липофузцинозов

Тип биохимического дефекта	Генетический дефект (локус)	Первичный биохимический дефект	Сокращенное название (MIM), классификация
Недостаточность фермента	CNSD, CLN10 (11p15)	Недостаточность катепсина D	CLN10 (#610127) Врожденная форма Поздняя младенческая форма Юношеская форма Взрослая форма
	CLN1 (1p32)	Недостаточность пальмитоилтиоэстеразы 1, PPT1	CLN1 (#256730) Врожденная форма Поздняя младенческая форма Юношеская форма Взрослая форма
	CLN2 (11p15)	Недостаточность трипептидилпептидазы 1, TPP1	CLN2 (#204500) Классическая поздняя младенческая форма Юношеская форма Взрослая форма
Нарушение работы других белков	CLN3 (16p12)	Трансмембранный белок лизосом, «баттенин»	CLN3 (#204200) Классическая юношеская форма
	CLN4 (?)	Неизвестно	CLN4 (#204300) Взрослая форма
	CLN5 (13q22)	Трансмембранный белок лизосом	CLN5 (#256731) Поздняя младенческая форма Юношеская форма
	CLN6 15q22	Белок эндоплазматического ретикулула	CLN6 (#601780) (поздняя младенческая форма) Взрослая CLN6 В
	CLN7 (15q23)	—	CLN7 (#610951) Поздняя младенческая форма
	CLN8 (8p23)	Трансмембранный белок эндоплазматического ретикулула	CLN8 (#600143) Прогрессирующая эпилепсия со снижением интеллекта Поздняя младенческая форма
	CLN9 (?)	Неизвестно	CLN9 (#609055) Ранняя юношеская форма
	CLN10 (11p15.5)	Недостаточность катепсина D	CLN10 (#610127) Врожденная форма, классическая форма, поздняя младенческая форма, юношеская форма, взрослая форма
	CLN11 (17q21.31)	Програнулин	CLN11 (#614706) Взрослая форма
	CLN12 (1p36.13)	Лизосомная АТФаза 5	CLN12 (#606693) Юношеская форма
	CLN13 (11q13.2)	Недостаточность катепсина F	CLN13 (#615362) Взрослая форма (Куфс, тип В)
	CLN14 (7q11.21)	Белок калиевого канала	CLN14 (#611726) Младенческая форма

#### Глава 4. Лизосомные болезни накопления

##### Патогенез

При всех формах НЦЛ происходит накопление в лизосомах клеток аутофлюоресцентного липопигмента, который состоит из белков сапозинов А и D и/или субъединицы С митохондриальной АТФ-синтазы. Накапливаемый материал характеризуется аутофлюоресценцией в зелено-желтом спектре при возбуждении светом длиной от 340 до 360 нм. При гистохимическом окрашивании материал дает положительную реакцию на кислую фосфатазу и окрашивается суданом черным, что свидетельствует о присутствии фосфолипидов. Он также является ШИК-положительным, что может указывать на высокое содержание углеводов. Большинство из этих свойств идентично свойствам так называемых пигментов изнашивания, или старения, обычно называемых липофусцинами или цероидами. При электронной микроскопии нейрональных и экстранейрональных тканей обнаруживают цитосомы, заполненные агрегатами характерной морфологии, описываемые как «криволинейные» профили, по типу «отпечатков пальцев», «прямолинейные» профили, гранулярные осмиофильные отложения. Эти характеристики накапливаемого материала отличаются при разных клинических формах НЦЛ. При поздней младенческой форме преобладают «криволинейные» профили, при юношеской — по типу «отпечатков пальцев», хотя в одних и тех же клетках они могут сочетаться. Морфологические методы до настоящего дня широко применяются при диагностике этих заболеваний (табл. 4.8).

Также показано, что при врожденной и младенческой формах НЦЛ накапливаются сапозины А, D, сфинголипидный активатор белка и при всех других типах — субъединица С митохондриальной АТФ-синтазы. По мере развития заболевания происходит атрофия нервных клеток, степень которой зависит от возраста манифестации болезни и типа НЦЛ.

**Таблица 4.8.** Морфологические и иммунохимические изменения в тканях при различных типах нейронального цероидного липофусциноза

Ген	Морфологическая структура накапливаемого материала	Иммунохимические особенности накапливаемого материала
CLN1	Гранулярные осmioфильные отложения	Сапозины А и D, сфинголипидный активатор белка
CLN2	«Криволинейные»	Субъединица С митохондриальной АТФ-синтазы
CLN3	Отложения по типу «отпечатки пальцев»/ «криволинейные»/ «прямолинейные»	Субъединица С митохондриальной АТФ-синтазы
CLN4	Отложения по типу «отпечатки пальцев»/ «криволинейные»/ «прямолинейные»	Субъединица С митохондриальной АТФ-синтазы
CLN5	Отложения по типу «отпечатки пальцев»/ «криволинейные»/ «прямолинейные»	Сфинголипидный активатор белка Субъединица С митохондриальной АТФ-синтазы
CLN6	Отложения по типу «отпечатки пальцев»/ «криволинейные»/ «прямолинейные»	Субъединица С митохондриальной АТФ-синтазы
CLN7	Отложения по типу «отпечатки пальцев»/ «криволинейные»/ «прямолинейные»	Субъединица С митохондриальной АТФ-синтазы
CLN8	«Криволинейные»	Субъединица С митохондриальной АТФ-синтазы
CLN9	?	Липофусцин-подобные соединения
CLN10	Гранулярные осmioфильные отложения	Сапозины А и D
CLN11	Отложения по типу «отпечатки пальцев»	Убиквитин-положительный аутофлюоресцентный липофусцин
CLN12	Отложения по типу «отпечатки пальцев»	Липофусцин-подобные соединения
CLN13	?	Сапозины А и D
CLN14	?	Липофусцин-подобные соединения

#### Клиническая картина

Основными клиническими симптомами НЦЛ являются различные типы судорог, нарушение интеллекта, двигательные нарушения, атаксия, снижение зрения. Все формы характеризуются прогрессирующим течением (табл. 4.9). Расстройства зрения не описаны при взрослой форме (НЦЛ 4) и северной эпилепсии (НЦЛ 8). Глава 4. Лизосомные болезни накопления

Врожденный нейрональный цероидный липофусциноз

Синонимы: НЦЛ 10-го типа; CNCL.

Предположительно врожденная форма НЦЛ впервые была описана R. Norman и N. Wood в 1941 г.

Врожденная форма НЦЛ дебютирует в первые часы жизни. У больных развивается тяжелая дыхательная недостаточность, статус эпилептических приступов. У большинства пациентов наблюдается микроцефалия. Неблагоприятный исход наблюдается в течение первых нескольких часов или недель жизни.

**Таблица 4.9.** Основные клинические симптомы нейрональных цероидных липофусцинозов

Клинические формы НЦЛ		Частота НЦЛ в зависимости от пораженного гена		Возраст дебюта	Основные клинические проявления
		%	ген		
Врожденная форма(CNCL)		Неизвестно	CTSD (CLN10)	С рождения	Статус эпилептических приступов, микроцефалия, легочная недостаточность
Младенческая форма (INCL) (Сантавуори-Халтиа)		50%	PPT1 (CLN1)	6–24 мес	Регресс психомоторных навыков, снижение зрения, судороги, микроцефалия
		50%		3–38 лет	Хроническое течение: судороги, утрата двигательных и психоречевых функций, снижение зрения, нарушение поведения
Младенческая форма(INCL)		Неизвестно	KCTD7 (CLN14)	До 2-х лет	Прогрессирующие миоклонические приступы, резистентные к антиэпилептической терапии
Поздние инфантильные формы (LINCL)	Классический вариант (cLINCL) (Янского-Бильшовского) и другие	8%	PPT1 (CLN1)	2–8 лет	Утрата двигательных и психоречевых функций, судороги, снижение зрения, нарушение поведения
		80%	TPP1 (CLN2)		
		12%	CLN5, CLN6, CLN8		
		?	CLN10		
	Финский вариант (fLINCL)	94%	CLN5	4–7 лет	Утрата двигательных и психоречевых функций, снижение зрения, нарушение поведения
	Цыганский/индийский, ранний ювенильный вариант (vLINCL)	8–15%	CLN6	18 мес — 8 лет	Утрата двигательных и психоречевых функций, снижение зрения, нарушение поведения

	Турецкий вариант (tLINCL)	Неизвестно	CLN7	3–7,5 лет	Регресс двигательных навыков, снижение зрения, судороги
Ювенильные формы (JNCL)	Болезнь Баттена, Шпильмейера-Вогта	21%	PPT1 (NCL1)	4–10 лет	Снижение зрения, регресс интеллектуальных и двигательных навыков, судороги
Клинические формы НЦЛ		Частота НЦЛ в зависимости от пораженного гена		Возраст дебюта	Основные клинические проявления
		%	ген		
		7%	TPP1 (NCL2)		
		72%	CLN3		
	Вариант ювенильной формы	Неизвестно	CLN9*	10 лет	Снижение зрения, регресс интеллектуальных и двигательных навыков, судороги
?	?	Неизвестно	CTSD (CLN10)	8–15 лет	Снижение зрения, регресс интеллектуальных и двигательных навыков, судороги
?	?	Неизвестно	ATP13A2 (CLN12)	8 лет	Трудности усвоения школьного материала, миоклонус, перепады настроения, прогрессирующие экстрапирамидные, интеллектуальные и двигательные нарушения
Северная эпилепсия (NE) Прогрессирующая эпилепсия с утратой интеллектуального развития (PEMR)		100%	CLN8	5–10 лет	Нарушение интеллекта, судороги, иногда снижение зрения
Взрослая форма (ANCL) (Болезнь Куфса)		Неизвестно	PPT1 (CLN1) CLN3 CLN4* CLN5 CLN6 CTSD (CLN10) GRN (CLN11) CTSF (CLN13)	15–50 лет	Тип А. Утрата двигательных и интеллектуальных функций, судороги. Тип В. Нарушения поведения, утрата двигательных и интеллектуальных функций

#### Глава 4. Лизосомные болезни накопления

При электронной микроскопии обнаруживают субтотальную атрофию кортикального вещества полушарий большого мозга, выраженный астроцитоз, разрастание микроглии, выраженную демиелинизацию и атрофию мозжечка. В клетках центральной нервной системы обнаруживают большое количество аутофлюоресцентного вещества, имеющего гранулярную ультраструктуру, так называемые осмиофильные гранулярные отложения.

В 2006 г. у двух пациентов с данной формой болезни были обнаружены мутации в гене катепсина D (CTSD).

#### Глава 4. Лизосомные болезни накопления

Младенческая форма нейронального цероидного липофусциноза

Синонимы: НЦЛ 1-го типа, болезнь Сантавуори–Халтиа, INCL.

Младенческая форма НЦЛ была впервые описана Р. Santavuori и др. в 1973 г.

У таких больных отсутствует зрачковая реакция на свет, часто обнаруживают атрофию зрительных нервов, пигментную дегенерацию сетчатки и макулодистрофию по типу «вишневой косточки». К возрасту 24–36 мес наблюдаются грубая деменция, декортикационная/децеребрационная ригидность, усиливаются миоклонии на различные внешние раздражители. Неблагоприятный исход через несколько лет от появления первых симптомов болезни.

При МРТ головного мозга у подавляющего большинства пациентов обнаруживают диффузную кортикальную и субкортикальную атрофию вещества головного мозга и мозжечка, а также повышение интенсивности МР-сигнала в перивентрикулярном белом веществе и снижение интенсивности сигнала в области базальных ганглиев и таламусов. При младенческой форме НЦЛ на КЭЭГ регистрируют уменьшение амплитуды основного коркового ритма, во время сна наблюдается отсутствие сформированных сонных веретен. Также обнаруживают ослабление реакции ЭЭГ на пробы с открыванием-закрыванием глаз с последующей депрессией альфа-ритма по сравнению с фоновой корковой активностью.

Младенческая форма обусловлена мутациями в гене CLN1, кодирующем фермент лизосомной пальмитоилпротеинтиоэстеразы (PPT1). Фермент PPT1 находится во многих клетках и тканях организма, с преимущественной локализацией в головном мозге, поэтому и относится к семейству белков «домашнего хозяйства». PPT1 катализирует гидролиз тиоэфирных связей в S-ацетилированных полипептидах. Дефицит данного фермента приводит к внутрилизосомному накоплению S-ацетилированных полипептидов (цероида и липофусцина) в ткани мозга, коже, конъюнктиве, слизистой оболочке прямой кишки. Большую часть из накапливаемых белков составляют белки сапозины A, D, а также фрагменты глиального фибриллярного кислого белка. Сапозины (сфинголипидные активаторы белков) могут накапливаться в различных тканях у пациентов с различными лизосомными заболеваниями, и их роль при младенческой форме НЦЛ до сих пор остается невыясненной. В отличие от других НЦЛ при младенческой форме не обнаруживают митохондриальную субъединицу АТФ-синтазы C в клетках нервной системы.

Основным методом подтверждения диагноза служит определение активности фермента пальмитоилпротеинтиоэстеразы в ККФ, лейкоцитах периферической крови и ДНК-диагностика.

#### Глава 4. Лизосомные болезни накопления

Поздние младенческие формы нейронального цероидного липофусциноза

К поздним формам относят: НЦЛ 2, 5, 6, 7, 8, 10-го типов, LINCL.

Поздние младенческие формы НЦЛ — генетически гетерогенная группа заболеваний, характеризующаяся сходным возрастом начала. Эту форму подразделяют на несколько подтипов в зависимости от клинической картины, молекулярно-генетического дефекта: классический вариант (НЦЛ 2-го типа, cLINCL), финский вариант (НЦЛ 5-го типа,

fLINCL), цыганский/индийский или ранний юношеский вариант (НЦЛ 6-го типа, vLINCL), турецкий вариант (НЦЛ 7-го типа, tLINCL), северная эпилепсия/прогрессирующая эпилепсия с интеллектуальными нарушениями (НЦЛ 8-го типа, CLN8), поздняя младенческая форма (НЦЛ 10-го типа, CLN10).

#### Глава 4. Лизосомные болезни накопления

Классический вариант поздней младенческой формы нейронального цероидного липофусциноза

Синонимы: НЦЛ 2-го типа, болезнь Янского–Бильшовского, cLINCL.

Классическая форма поздней младенческой формы НЦЛ широко распространена во всем мире, но с наибольшей частотой — в западной Финляндии.

Обычно первые симптомы обнаруживают в возрасте от двух до четырех лет. Манифестными симптомами являются генерализованные тонико-клонические приступы, задержка речевого развития, атаксия. По мере развития заболевания присоединяются другие типы эпилептических приступов (миоклонические, парциальные, диалептические). Вслед за развитием эпилептических приступов развиваются интеллектуальные нарушения, и происходит утрата ранее приобретенных двигательных навыков. Часто у пациентов наблюдаются атаксия, мышечная гипотония, дизартрия. Зрительные нарушения, как правило, присоединяются позднее и прогрессируют очень медленно. Полная потеря зрения обычно наблюдается в возрасте после 6 лет. Обычно у пациентов обнаруживают пигментную дегенерацию сетчатки и макулодистрофию. Заболевание имеет быстро прогрессирующий характер течения. Мышечная гипотония сменяется спастичностью, формируются сгибательные контрактуры конечностей, формируется псевдобульбарный синдром. В терминальной стадии болезни наблюдаются те же клинические симптомы, что и при младенческой форме заболевания. Неблагоприятный исход в возрасте от 10–15 лет.

Классическая поздняя младенческая форма НЦЛ — аутосомно-рецессивное прогрессирующее заболевание нервной системы, обусловленное снижением активности лизосомальной трипептидилпептидазы, кодируемой геном CLN2 (TRP1).

#### Глава 4. Лизосомные болезни накопления

Варианты поздней младенческой формы нейронального цероидного липофусциноза

Все варианты поздней младенческой формы НЦЛ имеют сходную с классической формой клиническую картину, но имеют другой первичный молекулярно-генетический дефект.

##### Финский вариант (НЦЛ 5-го типа; fLINCL)

Заболевание обычно манифестирует в возрасте от 4,5 до 7 лет. Первыми симптомами заболевания бывают интеллектуальные нарушения и зрительные расстройства. Обычно эпилептические приступы, атаксия и миоклонии присоединяются в возрасте от 7 до 10 лет. Продолжительность жизни колеблется от 13 до 35 лет. Данная форма заболевания обусловлена мутациями в гене CLN5.

##### Цыганский/индийский вариант (НЦЛ 6-го типа, vLINCL)

Частота встречаемости НЦЛ 6-го типа неизвестна. Дебютными симптомами при данной форме заболевания являются нарушения зрения и судороги. При начале заболевания после четырех лет первыми симптомами являются атаксия, миоклонические приступы, затем происходит постепенный регресс интеллектуального развития. Данная форма заболевания связана с мутациями в гене CLN6.

##### Турецкий вариант (НЦЛ 7-го типа, tLINCL)

Обычно заболевание дебютирует от 2 до 6 лет. НЦЛ 7 часто встречается в турецкой популяции. Для данной патологии характерны судороги и утрата двигательных навыков и интеллектуальных функций в возрасте от 2 до 6 лет. Только у некоторых пациентов возникают проблемы со зрением. Данная форма заболевания обусловлена мутациями в гене CLN7.

Северная эпилепсия/прогрессирующая эпилепсия с интеллектуальными нарушениями (НЦЛ 8-го типа, CLN8)

Данная форма эпилепсии встречается преимущественно в северной Финляндии. Возраст манифестации заболевания от 5 до 10 лет (в среднем 6,7 года) с развития генерализованных тонико-клонических приступов и постепенным регрессом интеллектуального развития. К периоду полового созревания эпилептические приступы достигают своего максимума от 1 до 2 приступов в неделю. После полового созревания частота эпилептических приступов постепенно снижается независимо от принимаемой антиэпилептической терапии. В возрасте после 35 лет у многих пациентов эпилептические приступы прекращаются, но прогрессируют когнитивные нарушения вплоть до умственной отсталости к среднему возрасту.

##### Поздняя младенческая форма (НЦЛ 10-го типа, CLN10)

Первые клинические симптомы в виде атаксии, нарушения зрения (пигментная дегенерация сетчатки), аксональной полинейропатии появляются в раннем школьном возрасте. В последующем происходит постепенная утрата ранее приобретенных двигательных и психоречевых навыков с формированием тетрапареза и выраженного когнитивного дефицита.

При КТ/МРТ головного мозга для всех вариантов поздней младенческой формы НЦЛ визуализируют атрофию полушарий головного мозга и мозжечка различной степени, которая зависит от стадии заболевания. В некоторых случаях обнаруживают повышение интенсивности МР-сигнала в T2W в области перивентрикулярного белого вещества (рис. 4.22).

При поздних младенческих формах НЦЛ обнаруживают специфический электроэнцефалографический паттерн в виде появления высокоамплитудных спайков в затылочных областях головного мозга на низкочастотную фотостимуляцию (2–4 Гц).

У ряда больных при ЭРГ регистрируют нарушения уже на ранних сроках заболевания.

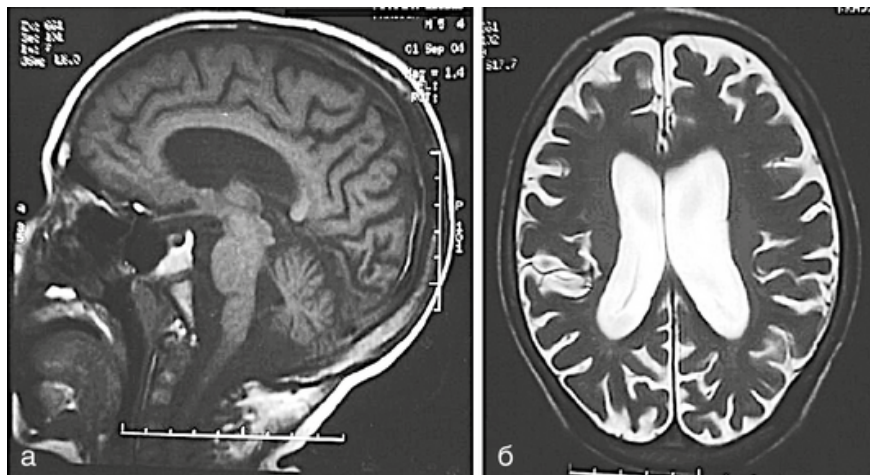


Рис. 4.22. МРТ головного мозга пациента 8 лет с НЦЛ 2-го типа: а — атрофия мозжечка; б — кортикальная атрофия. При поздних младенческих формах НЦЛ происходит нарушение распада митохондриальной субъединицы АТФазы С, роль которой до настоящего времени остается невыясненной.

#### Глава 4. Лизосомные болезни накопления

#### Юношеские формы нейронального цероидного липофусциноза

#### Глава 4. Лизосомные болезни накопления

#### ... Классическая юношеская форма

Синонимы: НЦЛ 3-го типа, болезнь Шпильмейера–Вогта–Шьегрена–Баттена, JNCL.

Заболевание обычно дебютирует в возрасте от 4 до 9 лет. Психомоторное развитие детей до начала заболевания соответствует возрасту. Самым частым манифестным симптомом заболевания бывает прогрессирующее снижение остроты зрения. Спустя 2–4 года от начала заболевания у больных развивается практически полная слепота. Нарушение зрения может быть единственным симптомом заболевания на протяжении двух-пяти лет. При офтальмологическом исследовании обнаруживают различные изменения: дегенерацию макулы, пигментную дегенерацию сетчатки (по типу «соль с перцем», «костных телец»), частичную атрофию зрительных нервов. В возрасте от пяти до восемнадцати лет характерно появление различных эпилептических приступов: генерализованные тонико-клонические, сложные парциальные, миоклонические. Наиболее типичные судорожные приступы — миоклонии. Нарушения речи (подкорковая дизартрия, заикание) и прогрессирующее снижение интеллекта обычно развиваются после 14 лет. Нарушения поведения, экстрапирамидные симптомы и нарушения сна возникают на втором десятилетии жизни. J. Vackman и др. в 2005 г. выявили, что у некоторых пациентов с JNCL ведущими бывают психиатрические нарушения, такие как нарушения мышления, рассеянное внимание, соматоформные расстройства и агрессивное поведение, редко встречается депрессия. Некоторые из них манифестируют со зрительных и слуховых галлюцинаций с развитием параноидального делирия. В настоящее время обнаружена корреляция между степенью тяжести зрительных нарушений, судорогами и степенью прогрессии двигательных и психических нарушений. На поздних стадиях болезни нарастают двигательные нарушения (парезы/параличи), развиваются экстрапирамидная ригидность и тяжелая умственная отсталость. Течение заболевания прогрессирующее, с продолжительностью жизни до 20–30-летнего возраста.

При КТ/МРТ головного мозга обнаруживают разной степени выраженности атрофию полушарий головного мозга и мозжечка, преимущественно после 15-летнего возраста. При КЭЭГ регистрируют дезорганизацию корковой ритмики, высокоамплитудную спайковую активность и комплексы медленных волн. В ряде случаев регистрируют «пробеги» высокоамплитудных волн, перемежающихся со спайк и/или острыми волнами.

При ЭРГ находят снижение фоторецепторной функции уже на ранних стадиях заболевания.

При юношеской форме НЦЛ визуализируют прогрессирующую атрофию коры больших полушарий головного мозга в сочетании с выраженным астроцитозом. При электронной микроскопии обнаруживают «вытянутые» нейроны за счет отложения гранулярного липопигмента вокруг ядра клетки, которые постепенно приобретают округлую форму, напоминающую патологические клетки при болезни Тея–Сакса или болезни Ниманна–Пика. Иногда отмечается демиелинизация головного мозга, глиоз. Прогессирующее снижение зрения связано с дегенерацией нейроэпителия сетчатки, в то время как другие клетки сетчатки длительное время остаются сохранными.

Большая часть случаев юношеской формы болезни обусловлена мутациями в гене CLN3, кодирующем трансмембранный белок. Около 30% случаев связано с мутациями в генах CLN2, CLN1, CLN9, CLN10, CLN12 (см. табл. 4.9).

#### Глава 4. Лизосомные болезни накопления

#### Взрослая форма нейронального цероидного липофусциноза

Синонимы: НЦЛ 4-го типа, болезнь Куфса, ANCL.

Начальные симптомы обычно выявляют в возрасте от 25–30 лет, с быстрым прогрессированием болезни и неблагоприятным исходом через 10 лет от манифестации заболевания. В некоторых случаях заболевание дебютирует на втором десятилетии жизни. При данной форме болезни офтальмологические нарушения не возникают. Взрослые формы НЦЛ подразделяют на два клинических фенотипа.

Тип А характеризуется прогрессирующими миоклоническими эпилептическими приступами, сопровождающимися деменцией, атаксией, на поздних стадиях заболевания присоединяются пирамидные и экстрапирамидные симптомы, судороги становятся резистентными к АЭТ. Зрительные нарушения не наблюдаются: нет пигментной дегенерации сетчатки, макулодистрофии и атрофии зрительных нервов.

Тип В характеризуется нарушениями поведения и деменцией, которые могут сочетаться с двигательными нарушениями, атаксией, экстрапирамидными и псевдобульбарными симптомами.

Взрослые случаи формы могут быть связаны с мутациями в генах CLN1, CLN3, CLN4, CLN5, CLN6, CLN10, CLN11, CLN13 (см. табл. 4.9).

#### Северная эпилепсия

Синонимы: НЦЛ 8-го типа, северная эпилепсия, прогрессирующая эпилепсия с умственной отсталостью (PEMR).

Эта форма НЦЛ манифестирует в любом возрасте и характеризуется генерализованными тонико-клоническими, сложными парциальными приступами, снижением интеллекта, зрительными и двигательными расстройствами. Обычно после пубертатного периода частота эпилептических приступов снижается независимо от проводимой

адекватной АЭТ. Как правило, после 35 лет у большинства пациентов эпилептические приступы практически не наблюдаются. Интеллектуальное развитие до начала эпилептических приступов, как правило, не нарушено, в дальнейшем происходит постепенная утрата интеллектуальных функций, несмотря на полный контроль за приступами в постпубертантный период. Продолжительность жизни — до 60 лет.

#### Диагностика

Основными методами подтверждения диагноза НЦЛ служат определение активности ферментов в лейкоцитах крови или ККФ, молекулярно-генетические методы, исследования биоптатов при электронной микроскопии.

#### Лечение

В настоящее время не разработано эффективного лечения НЦЛ, за исключением НЦЛ 2-го типа. Независимо от типа НЦЛ назначается симптоматическая терапия. Подбор антиэпилептических препаратов начинают с препаратов вальпроевой кислоты. Показана высокая эффективность Ламотриджина<sup>•</sup>. Препаратом выбора также могут быть бензодиазепины (Клоразепат<sup>•</sup>), которые не только снижают частоту эпилептических приступов, но и улучшают мышечный тонус. Препараты второй очереди — АЭТ нового поколения: Кеппра<sup>•</sup>, Трилептал<sup>•</sup>, Топамакс<sup>•</sup>. Препараты из группы карбамазепинов и фенитоин в некоторых случаях приводят к учащению приступов и общему клиническому ухудшению состояния. Одним из вариантов лечения эпилепсии рассматривается назначение кетогенной диеты. Препарат триксефенидил<sup>•</sup> (Trihexyphenyldil) назначают для коррекции мышечного тонуса и снижения гиперсаливации. Также проводится нейрометаболическая, нейротрофическая терапия (витамины группы В, Е). При психиатрических нарушениях рекомендуют различные психотропные препараты. Пациентам с нарушениями глотания показано установление назогастрального зонда.

В настоящее время продолжают клинические испытания по поводу применения генотерапии, стволовых клеток, шаперонтерапии. В 2017 г. были завершены клинические исследования нового препарата для лечения НЦЛ 2. В ходе международного мультицентрового исследования детям на протяжении 96 нед каждые 14 дней интратекально вводили 300 мг церлипопазы альфа, которая представляет собой рекомбинантную форму человеческого фермента трипептидилпептидазы I (Brineura<sup>TM</sup>). Показано, что лечение данным препаратом замедляет прогрессирование заболевания. При начале терапии до развития тяжелых неврологических осложнений некоторые из них удалось предотвратить.

#### Профилактика

Пренатальная диагностика проводится с помощью биохимических тестов (НЦЛ 1, 2) или методами ДНК-диагностики, если известен генотип пробанда. Все формы заболеваний из группы НЦЛ наследуются по аутосомно-рецессивному типу, за исключением взрослой формы (болезнь Куфса), которая может наследоваться как по аутосомно-рецессивному, так и по аутосомно-доминантному типу.

#### Прогноз

Прогноз для большинства форм заболевания неблагоприятный.

Глава 4. Лизосомные болезни накопления

#### Список литературы

1. Бадалян Л.О., Таболин В.А., Вельтищев Ю.Е. Наследственные болезни у детей. М.: Медицина, 1971. 367 с.
2. Клинические рекомендации по МПС I, одобренные МЗ РФ. 2021.
3. Петрухин А.С. Неврология детского возраста. М.: Медицина, 2004. 784 с.
4. Темин П.А., Казанцева Л.З. Наследственные нарушения нервно-психического развития детей. М.: Медицина, 2001. 432 с.
5. Aberg L., Heiskala H., Vanhanen S.L. et al. Lamotrigine therapy in infantile neuronal ceroid lipofuscinosis (INCL) // *Neuropediatrics*. 1997. Vol. 28. P. 77–79.
6. Aicardi J. The inherited leukodystrophies: a clinical overview // *J. Inherit. Metab. Dis*. 1993. Vol. 16. P. 733–743.
7. Akyol M.U. et al. // *Orphanet J. Rare Dis*. 2019. Vol. 14. P. 137.
8. Barohn R.J., Dowd D.C., Kagan-Hallet K.S. Congenital ceroid-lipofuscinosis // *Pediatr Neurol*. 1992. Vol. 8. P. 54–59.
9. Beerepoot S. et al. Peripheral neuropathy in metachromatic leukodystrophy: current status and future perspective // *Orphanet J. Rare Dis*. 2019. Vol. 14, N 1. P. 240.
0. Bras J., Verloes A., Schneider S. A. et al. Mutation of the parkinsonism gene ATP13A2 causes neuronal ceroid-lipofuscinosis // *Hum. Molec. Genet*. 2012. Vol. 21. P. 2646–2650.
1. Brooks D.A. Alpha-l-iduronidase and enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I // *Expert Opin. Biol. Ther*. 2002. Vol. 2. P. 967–976.
2. Clarke L.A. Idursulfase for the treatment of mucopolysaccharidosis II // *Expert Opin Pharmacother*. 2008. Vol. 9, N 2. P. 311–317.
3. de Ru M.H. et al. Enzyme replacement therapy and/or hematopoietic stem cell transplantation at diagnosis in patients with mucopolysaccharidosis type I: results of a European consensus procedure // *Orphanet J. Rare Dis*. 2011 Aug 10. Vol. 6. P. 55. doi: 10.1186/1750-1172-6-55.
4. Eisengart J.B. et al. Enzyme replacement is associated with better cognitive outcomes after transplant in Hurler syndrome // *J. Pediatr*. 2013 Feb. Vol. 162, N 2. P. 375–80. e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.07.052. Epub 2012 Sep 10.
5. Giugliani R. et al. // *Pediatrics*. 2007. Vol. 120, N 2. P. 405–418.
6. Garrido E. et al. // *Mol. Genet. Metab*. 2008. Vol. 94, N 3. P. 305–312.
7. Goebel H.H. The neuronal ceroid-lipofuscinoses // *J. Child Neurol*. 1995. Vol. 10. P. 424–437.
8. Maertens P., Dyken P., Graf W. et al. Free radicals, anticonvulsants, and the neuronal ceroid-lipofuscinoses // *Am. J. Med. Genet*. 1995. Vol. 57. P. 225–228.
9. Matti Hältia, Hans H. Goebel. The neuronal ceroid-lipofuscinoses: A historical introduction // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — Molecular Basis of Disease* Volume 1832. Issue 11. November 2013. P. 1795–1800.
0. Menkes J.H. *Textbook of Child Neurology*. 3rd Ed. Philadelphia Lea & Febiger, 1985. 827 p.
1. Okada S., Kato T., Tanaka H. et al. A case of late variant form of infantile Krabbe disease with a partial deficiency of galactocerebrosidase // *Brain Dev*. 1988. Vol. 10. P. 45–46.
2. Peters C., Balthazor M., Shapiro E.G. et al. Outcome of unrelated donor bone marrow transplantation in 40 children with Hurler syndrome // *Blood*. 1996. Vol. 87. P. 4894–4902.
3. Santavuori P. Neuronal ceroid-lipofuscinoses in childhood // *Brain. Dev*. 1988. Vol. 10. P. 80–83.
4. Santavuori P. Neuronal ceroid-lipofuscinoses in childhood // *Brain. Dev*. 1988. Vol. 10. P. 80–83.
5. Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S. et al. // *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill (pub.) (8th ed.), 2001. 6338 p.
6. Smith K.R., Dahl H.-H., Canafoglia M. et al. Cathepsin F mutations cause type B Kufs disease, an adult-onset neuronal ceroid lipofuscinosis.
7. Tahvanainen E., Ranta S., Hirvasniemi A. et al. The gene for a recessively inherited human childhood progressive epilepsy with mental retardation maps to the distal short arm of chromosome 8 // *Proc. Nat. Acad. Sci*. 91. P. 7267–7270.

8. Tomatsu S. et al. Curr Pharm Biotechnol. 2011. Vol. 12, N 4. P. 931–945.

9. Van der Knaap M.S., Valk J. Myelination and retarded myelination // Magnetic Resonance of Myelin, Myelination and Myelin Disorders. Berlin: Springer, 1995. 390 p.

Глава 5. Нарушения гликозилирования

**Врожденные нарушения гликозилирования [синдром гликопротеинов с углеводной недостаточностью (CDG)]** — группа наследственных мультисистемных заболеваний, возникающих в результате нарушения биосинтеза N- или O-гликопротеинов. Выделяют несколько подтипов CDG в зависимости от первичного биохимического дефекта.

Все заболевания из этой группы — мультисистемные с вовлечением в патологический процесс печени, почек, подкожно-жировой клетчатки, костной системы и перикарда. У многих пациентов в клинической картине доминирует поражение нервной системы. Среди неврологических нарушений ведущими симптомами могут быть задержка психомоторного развития, мышечная слабость и мышечная гипотония, сухожильная арефлексия, косоглазие, пигментная дегенерация сетчатки, судороги и инсультподобные эпизоды.

#### Классификация

Прошло более 19 лет с момента, как J. Jaken предложил первую классификацию CDG основанную на изменении свойств трансферринов, обнаруживаемых при изофокусировании. В 1999 г. был введен термин «врожденные нарушения гликозилирования» для обозначения этой группы заболеваний и разработана довольно сложная классификация. Двенадцать заболеваний из этой группы связаны с нарушением сборки N-гликанов (CDG-I подгруппа), внутри которой каждая из форм обозначалась латинскими буквами от CDG-Ia до CDG-II, шесть форм, обусловленных нарушением процессинга (созревания) N-гликанов (CDG-II подгруппа), обозначались от CDG-IIa до CDG-IIf и пять заболеваний, связанных с нарушением O-гликозилирования, имели другие названия. Большое число CDG делает ранее предложенную классификацию очень сложной для применения врачами в повседневной практике. Кроме того, трудно классифицировать заболевания из группы нарушений долихолового синтеза, комбинированные нарушения N- и O-гликозилирования. Недавно классификация была пересмотрена, так как за последние годы было открыто более 40 типов CGD (включая дефекты белкового и жирового гликозилирования). Несомненно, это число не окончательное, и следует ожидать открытия новых форм болезней из этой группы. На сегодняшний день в названии каждой формы из CDG принято указывать название дефектного гена, а в скобках приводить номенклатуру CDG по ранее принятой классификации. Название «CDG» объединяет все врожденные нарушения гликозилирования. В табл. 5.1–5.4 представлена новая классификация врожденных нарушений гликозилирования.

Таблица 5.1. Нарушения N-гликозилирования белков

Мутантный ген (номенклатура синдрома)	Дефектный белок	MIM
<i>PMM2 (CDG-Ia)</i>	Фосфоманномутаза 2	601785
<i>MPI (CDG-Ib)</i>	Фосфоманноизомераз	602579
<i>ALG6 (CDG-Ic)</i>	DOL-P-Glc: Man <sub>9</sub> GlcNAc <sub>2</sub> -P-P-Dol-глюкозилтрансфераза (глюкозилтрансфераза 1)	603147
<i>ALG3 (CDG-Id)</i>	DOL-P-Man: Man <sub>5</sub> GlcNAc <sub>2</sub> -P-P-Dol-маннозилтрансфераза (маннозилтрансфераза 6)	601110
<i>ALG12 (CDG-Ig)</i>	DOL-P-Man: Man <sub>7</sub> GlcNAc <sub>2</sub> -P-P-Dol-маннозилтрансфераза (маннозилтрансфераза 8)	607143
<i>ALG8 (CDG-Ih)</i>	DOL-P-Glc: Glc <sub>1</sub> Man <sub>9</sub> -GlcNAc <sub>2</sub> -P-P-Dol-глюкозилтрансфераза (глюкозилтрансфераза 2)	608104
<i>ALG2 (CDG-II)</i>	GDP-Man: Man <sub>1</sub> GlcNAc <sub>2</sub> -P-P-Dol-маннозилтрансфераза (маннозилтрансфераза 2)	607906
<i>DPAGT1 (CDG-Ij)</i>	UDP-GlcNAc: Dol-P-GlcNAc-P-трансфераза	608093
<i>NMT1 (CDG-Ik)</i>	GDP-Man: GlcNAc <sub>2</sub> -P-P-Dol-маннозилтрансфераза (маннозилтрансфераза 1)	608540
<i>DIBD1 (CDG-II)</i>	DOL-P-Man: Man <sub>6</sub> и Man <sub>8</sub> GlcNAc <sub>2</sub> -P-P-Dol-маннозилтрансфераза (маннозилтрансфераза 7–9)	608776
<i>RFT1 (CDG-In)</i>	Неизвестен	611633
<i>MGAT2 (CDG-IIa)</i>	N-ацетилглюкозаминилтрансфераза 2	602616
<i>GLS1 (CDG-IIb)</i>	Глюкозидаза I	606056

Таблица 5.2. Нарушения гликозилирования гликофинголипидов и глюкозилфосфотидилинозитолов

Мутантный ген	Дефектный белок	MIM
SIAT9	Лактозилцерамид α-2,3-сиалилтрансфераза (GM <sub>3</sub> -синтаза)	609056
PIGM	Фосфатидилиозитолгликан класса M	610273

Глава 5. Нарушения гликозилирования

Таблица 5.3. Нарушения O-гликозилирования белков

Мутантный ген	Дефектный белок	MIM
EXT1 и EXT2	Глюкоронилтрансфераза и N-ацетилглюкозаминилтрансфераза	608177/ 608210
B4GALT7	β-1,4-галактозилтрансфераза 7	604327
GALNT3	Полипептид-N-ацетилгалактозаминилтрансфераза 3	601756
SLC35D1	Переносчик из семейства 35 (транспортер UDP-глюкуроновой кислоты/ UDP-N-ацетилгалактозаминил)	610804
POMT1 и POMT2	Протеин-O-маннозилтрансфераза 1 и протеин-O-маннозилтрансфераза 2	607423
POMGNT1	Протеин-O-манноза β-1,2-N-ацетилглюкозаминилтрансфераза	606822
FKTN	Фукутин	607440
FKRP	Фукутинсвязывающие белки	606596
LARGE	N-ацетилглюкозаминилтрансферазо-подобный белок	603590
SCDO3	O-фукозоспецифический β-1,3-N-ацетилглюкозаминилтрансфераза	602576
B3GALT1	O-фукозоспецифический β-1,3-N-глюкозилтрансфераза	610308



Таблица 5.4. Множественные нарушения гликозилирования и других путей

Мутантный ген (номенклатура синдрома)	Дефектный белок	MIM
DPI1 (CDG-Ie)	GDP-Man:Dol-P-маннотрансфераза (Dol-P-Man синтаза 1)	608799
MPDU1 (CDG-If)	Неизвестен	604041
B4GALT1 (CDG-IId)	$\beta$ -1,4-галактозилтрансфераза 1	607091
GNF	UDP-GlcNac-эпимераза/киназа	600737
SLC35A1 (CDG-IIf)	СМР-зависимый транспортер сиаловой кислоты	605634
SLC35C1 (CDG-IIc)	GDP-зависимый транспортер фукозы	605881
DK1 (CDG-Im)	Долихолкиназа	610768
Нарушения олигомерического комплекса аппарата Гольджи	Компонент 7 олигомерического комплекса аппарата Гольджи	606978
COG <sub>7</sub> -недостаточность (CDG-IIe)	Компонент 1 олигомерического комплекса аппарата Гольджи	
COG <sub>1</sub> -недостаточность (CDG-IIg)	Компонент 8 олигомерического комплекса аппарата Гольджи	
COG <sub>8</sub> -недостаточность	Компонент 8 олигомерического комплекса аппарата Гольджи	
АТФ6VOA2 (V-АТФазы недостаточность)	VO субъединицы A2 везикулярной H <sup>(+)</sup> -АТФазы	611716

**Этиология и патогенез**

Гликопротеины состоят из белка, ковалентно связанного с углеводной компонентой. Самые распространенные моносахара, входящие в состав гликопротеинов, — глюкоза, галактоза, манноза, фукоза, их производные — N-ацетилгалактозамин (GalNAc), N-ацетилглюкозамин (GlcNAc) и N-ацетилнейраминаовая кислота (NANA). Углеводная цепь связана с белком через O- или N-гликозидные связи. N-гликозидная связь образуется через амидную группу аминокислоты аспарагина, а O-гликозидная связь — через гидроксильную группу серина, треонина или гидроксизимина. В O-гликозилированных гликопротеинах углеводная цепь связана с белком через GalNAc, в N-гликозилированных гликопротеинах — через GlcNAc.

Белковая компонента гликопротеинов синтезируется на рибосомах эндоплазматического ретикулума (ЭПР). Затем в ЭПР и в аппарате Гольджи происходит модификация белков — присоединение углеводов. Синтез гликопротеинов — многоступенчатый процесс присоединения нуклеотид-активированных сахаров к полипептиду при участии ферментов — трансгликозидаз. При синтезе N-гликозилированных гликопротеинов, в отличие от O-гликозилированных, трансгликозидазы переносят олигосахариды в блоке с долихолом (длинноцепочечным изопреноидом). Первые стадии синтеза олигосахаридов заключаются в образовании активированных сахаров, связанных с нуклеотидами: UDP-Glu (уридиндифосфат-глюкоза), GDP-MAN (гуанидиндифосфат-манноза) и с долихол-фосфатом: GlcNAc-P-P-dolichol, Dol-P-MAN, Dol-P-Glc. Затем сахара переносятся трансгликозидазами от активированных сахаров к GlcNAc-P-P-dolichol. В комплексе Гольджи олигосахарид-предшественник подвергается созреванию: сначала укорачивается под действием гликозидаз, последовательно отщепляющих три остатка глюкозы и четыре остатка маннозы, а затем удлиняется под действием гликозилтрансфераз, что приводит к образованию различных форм N-связанных олигосахаридов.

**Глава 5. Нарушения гликозилирования**

Молекулярный дефект при врожденных нарушениях гликозилирования может затрагивать любую стадию этого сложного процесса и приводит к полной утрате гликопротеинами одной или более олигосахаридных цепей, что сопровождается изменением физико-химических свойств гликопротеинов (изоэлектрическая точка, абсорбционные свойства при ионообменной хроматографии, стабильность). Этот дефект наиболее выражен в структуре сывороточного трансферрина, более 50% которого теряет от двух до четырех терминальных трисахаридов (сиаловая кислота–галактоза–N-ацетилгалактозамин). Сходные аномалии описаны в структуре других сывороточных белков: белков свертывания крови, тироксинсвязывающего глобулина, гормонов (роста, фолликулостимулирующего, пролактина),  $\alpha_1$ -антитрипсина, церулоплазмينا, нескольких лизосомных ферментов, аполипопротеина В. Именно поэтому клинические проявления заболеваний этой группы бывают мультисистемными.

Далее приводим описание нескольких заболеваний из этой группы, каждое из которых относится к разной подгруппе врожденных нарушений гликозилирования: CDG Ia типа, CDG Ic типа, Волкер–Варбурга синдром, мышечно-глазо-мозговой синдром, недостаточность COG7, недостаточность GM<sub>3</sub>-синтетазы.

**Глава 5. Нарушения гликозилирования**

Заболевания, связанные с нарушениями N-гликозилирования

**CDG Ia типа**

MIM #212065. Синонимы: синдром Жакена, недостаточность фосфоманномутаза 2, PMM2, синдром гликопротеинов с карбогидратной недостаточностью Ia типа.

**История вопроса**

В 1978 г. J. Jaeken и др. было обнаружено снижение уровня тиреоглобулина и повышение активности арилсульфатазы А в плазме крови у двух девочек-близнецов с задержкой психомоторного развития и сходящимся косоглазием. В дальнейшем было обнаружено нарушение структуры сывороточного трансферрина, и высказана гипотеза, что в основе дефекта лежит нарушение синтеза гликопротеинов. Во всех случаях наблюдалась мультисистемность поражения с вовлечением в патологический процесс как центральной, так и периферической нервной системы. На сегодняшний день имеются описания более 600 пациентов с CDG Ia. Большинство пациентов из стран Скандинавии, Бельгии, Англии и Японии.

**Эпидемиология**

CDG Ia относится к числу самых распространенных форм нарушения гликозилирования. Точная частота этого заболевания неизвестна, частота в Швеции 1:40 000 живых новорожденных.

**Этиология**

Заболевание обусловлено мутациями гена PMM2, кодирующего фосфоманномутазу, который картирован на хромосоме 16p13. Наиболее частой является мисенс-мутация Arg141His. Примечательно, что она никогда не встречается в гомозиготном состоянии. Возможно, что плоды, несущие эту мутацию в гомозиготном состоянии, нежизнеспособны.

**Патогенез**

Фосфоманномутаза катализирует в цитозоле клетки вторую реакцию синтеза гуанозиндифосфат маннозы. Известно, что это соединение является донором маннозных единиц, используемых в ЭПР для синтеза олигосахаридов, что приводит к нарушению гликозилирования и недостаточности или дисфункции большого числа гликопротеинов,

таких как тироксинсвязывающий глобулин, гаптоглобин, факторы свертывания, антитромбин, холинэстераза, лизосомные ферменты и мембранные гликопротеины.

### Клиническая картина

Выделяют несколько клинических стадий заболевания.

Младенческая мультисистемная стадия.

Детская стадия с атаксией и умственной отсталостью.

Подростковая стадия с атрофией нижних конечностей.

Взрослая стадия с гипогонадизмом.

### Младенческая мультисистемная стадия

Данная стадия заболевания начинается в ранний неонатальный период или в младенчестве. Обычно больные дети рождаются с нормальными весо-ростовыми показателями. Для данного синдрома характерны краниофациальные дисморфии: выступающая челюсть, большие оттопыренные уши. Практически у всех пациентов с рождения обнаруживают инвертированные соски и необычное отложение жира в области верхней челюсти, наружных частей ягодиц и в целом утолщение и изменение кожи по типу «талового сала» или шагреновой кожи, особенно на нижних конечностях. В некоторых случаях обнаруживают участки липоатрофических изменений в виде полос или пятен на нижних конечностях, в других случаях — сочетание гиперлипопластических и атрофических изменений. Другими характерными симптомами заболевания являются задержка физического и психомоторного развития, диффузная мышечная гипотония. В ряде случаев отмечаются увеличение печени с повышением уровня печеночных трансаминаз, сердечные нарушения (перикардиальный выпот, тампонада сердца) и расстройства со стороны центральной нервной системы в виде угнетения сознания до сопора и комы и/или инсультоподобных эпизодов. Задержка психомоторного развития становится явной в возрасте 4–5 мес, и к первому году жизни двигательные навыки соответствуют развитию ребенка 3–5 мес. Достаточно рано у таких больных развиваются сходящееся альтернирующее косоглазие, выраженная туловищная атаксия и слабость в ногах. У всех пациентов выявляют мозжечковую атаксию. Часто наблюдается снижение сухожильных рефлексов, и к 2–3-летнему возрасту развивается сухожильная арефлексия. У некоторых больных отмечаются различные типы эпилептических приступов. Нередко возникает перикардиальный выпот, что часто приводит к неблагоприятному исходу. В некоторых случаях заболевание протекает по типу оливопонтocerebellарной дегенерации. Иногда в возрасте до 6 мес наблюдаются острые нарушения мозгового кровообращения по геморрагическому типу и подкожные кровоизлияния. Часто неблагоприятный исход наступает до 2 лет от инфекционных осложнений.

### Стадия детской атаксии с умственной отсталостью (от 3 до 10 лет)

Во время этой стадии заболевания в клинической картине доминируют интеллектуальные и двигательные расстройства, в то время как другие симптомы заболевания постепенно нивелируются. Практически у всех пациентов наблюдается умственная отсталость, степень которой различна, и в среднем уровень IQ составляет 40–60. У всех больных обнаруживают двигательные нарушения, которые прогрессируют очень медленно. Большинство пациентов к 4 годам постепенно могут научиться стоять, обычно на цыпочках, в результате выраженных контрактур коленных суставов и ходить с поддержкой. Некоторые из них способны самостоятельно передвигаться в ходунках. С течением времени нарастают мозжечковые расстройства: интенционный тремор и дисметрия. У некоторых пациентов наблюдаются дискинетические расстройства. В неврологическом статусе часто выявляется периферическая полиневропатия с арефлексией, сходящееся косоглазие, пигментная дегенерация сетчатки. Нередким симптомом для этой стадии заболевания являются переходящие нарушения кровообращения, часто возникающие после инфекционных заболеваний, а иногда и на фоне полного здоровья. Основными признаками в таких случаях служат внезапное ухудшение состояния с развитием угнетения сознания до ступора и комы, судороги, парезы и параличи с постепенным восстановлением утраченных функций в течение нескольких часов или дней.

Глава 5. Нарушения гликозилирования

### Подростковая стадия, характеризующаяся атрофией нижних конечностей

Эта стадия характеризуется общей стабилизацией состояния, за исключением нарастающей слабости в ногах и кифосколиоза. Многие больные дети хорошо понимают обращенную речь, используют простую телеграфную речь, понятную их здоровым братьям, сестрам и их родителям, говорят короткими предложениями. Некоторые из них способны рисовать, писать отдельные буквы и читать простые тексты. Неврологические симптомы характеризуются выраженной слабостью и атрофией нижних конечностей с преимущественным поражением двигательного мотонейрона в сочетании с мозжечковой атаксией и координаторными расстройствами. Иногда развиваются экстрапиримидные нарушения в виде хореоатетоидных гиперкинезов. Обычно больные находятся в приподнятом, благодушном, хорошем настроении. Другой симптом для данной стадии — задержка роста, которая часто сочетается с множественными костными нарушениями (кифозами, кифосколиозами, килевидной грудной клеткой). Жировые отложения и подкожные липоатрофии постепенно исчезают. У некоторых пациентов развивается гипергонадотропный гипогонадизм или атрофия тестикул. Пигментная дегенерация сетчатки медленно прогрессирует, иногда развивается концентрическое сужение полей зрения.

### Взрослая гипогонадическая стадия

Для данной стадии болезни характерны симптомы преждевременного старения. Обычно неврологические нарушения не нарастают, но наблюдается прогрессирование деформации преимущественно грудного отдела позвоночника.

Основные неврологические нарушения, характерные для синдрома Жакена, приведены в табл. 5.5.

**Таблица 5.5.** Основные неврологические симптомы, характерные для синдрома Жакена

Неонатальный и младенческий период
Мышечная гипотония
Мышечная слабость
Задержка психомоторного развития
Альтернирующее сходящееся косоглазие
Инсультоподобные эпизоды
Дошкольный и школьный возраст
Атаксия
Мышечная атрофия
Дискинетические расстройства
Мозжечковые нарушения
Контрактуры, кифосколиоз, деформация грудной клетки по типу килевидной
Пигментная дегенерация сетчатки
IQ 40–60
Инсультоподобные эпизоды
Экстравертное поведение

**Подростковая стадия**

Прогрессирующая слабость нижних конечностей  
Прогрессирующая пигментная дегенерация сетчатки  
Мозжечковый синдром  
Нарушения интеллектуального развития

**Взрослая стадия**

Гонадотропный гипогонадизм  
Прогрессирующая деформация позвоночника  
Непрогрессирующие неврологические нарушения

**Диагностика**

У всех пациентов с синдромом Жакена при КТ и МРТ головного мозга обнаруживают атрофию мозжечка, моста, субкортикальную и кортикальную атрофию. В некоторых случаях возможны инфаркты, преимущественно в височных областях мозга.

При исследовании ЦСЖ у больных выявляют незначительное повышение белка, только на начальных стадиях заболевания, а также нарушения физико-химических свойств трансферринов.

При компьютерной электроэнцефалографии не регистрируют эпилептической активности, за исключением больных, у которых наблюдаются эпилептические приступы.

При ЭНМГ обнаруживают снижение скорости проведения по сенсорным периферическим нервам у больных после 1-го года жизни

При исследовании гормонального профиля выявляют периодическое повышение концентраций пролактина, гормона роста, инсулина, фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови при нормальной концентрации лютеинизирующего гормона. У 75% больных обнаруживают снижение концентрации тиреоглобулина.

Основными методами подтверждения диагноза являются анализ сывороточного трансферрина (изофокусирование), определение активности фосфоманномутазы и методы ДНК-анализа.

**Лечение**

Методов эффективной терапии не разработано. Проводится симптоматическая терапия.

**Профилактика**

Пренатальная диагностика возможна путем ДНК-анализа, если генотип пробанда известен.

**Прогноз**

Более 20% пациентов умирают на первом году жизни в результате присоединения серьезных инфекционных осложнений или от несовместимых с жизнью поражений внутренних органов (печени, сердца, почек).

**Глава 5. Нарушения гликозилирования****CDG Ic типа**

MIM #603147. Синоним: недостаточность глюкозилтрансферазы 1.

**История вопроса**

В 1998 г. Р. Burda и др. описали четырех пациентов из одной близкородственной семьи с CDG I типа. У всех детей найдены неврологические нарушения, но более «мягкие» по сравнению с синдромом Жакена. При биохимическом исследовании у них было выявлено повышение уровня сиалотрансферринов, однако активность фосфоманномутазы не отличалась от нормы. В этом же году С. Korner и др. описали больного ребенка, у которого на первом году жизни появились сходящееся косоглазие, эпизоды отека век, повторные инфекционные заболевания. В неврологическом статусе наблюдалась диффузная мышечная гипотония, задержка психомоторного развития, которая стала заметна после шестимесячного возраста. С 11 мес присоединились фебрильные приступы. Скорость проведения по периферическим нервам была в норме. При МРТ головного мозга в 4 года была обнаружена атрофия мозжечка.

**Эпидемиология**

Второе по частоте встречаемости заболевание из подгруппы нарушения N-гликозилирования. В литературе описано более 20 пациентов. Клинические проявления сходны с CDG Ia.

**Классификация**

Заболевание относится к подгруппе нарушений N-гликозилирования.

**Этиология**

Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу, обусловлено недостаточностью глюкозилтрансферазы 1. Ген этого фермента картирован на хромосоме 1p.22.3.

**Патогенез**

Недостаточность глюкозилтрансферазы 1 приводит к нарушению присоединения первых трех молекул глюкозы к долихолсвязанному манноза-N- ацетилглюкозамину в ЭПР. Это приводит к гипогликозилированию сывороточных белков. Содержание в крови гликопротеинов чрезвычайно низкое, в особенности фактора XI, антитромбина и белка С.

**Клиническая картина**

Данный синдром характеризуется мышечной гипотонией, задержкой психомоторного развития, атаксией, косоглазием, эпилептическими приступами, часто манифестирующими как фебрильные. Заболевание протекает менее тяжело по сравнению с синдромом Жакена. Инсультоподобные эпизоды, периферическая невропатия и скелетные нарушения не описаны у больных с данным типом заболевания. У некоторых пациентов встречается поражение кишечника.

**Диагностика**

При изофокусировании сывороточных трансферринов обнаруживают изменения, сходные с CDG Ia и Ib. Для подтверждения диагноза необходим анализ долихолсвязанных олигосахаридов в ККФ.

**Лечение**

Методов эффективной терапии не разработано. Проводится симптоматическая терапия.

**Профилактика**

Пренатальная диагностика возможна путем ДНК-анализа, если генотип пробанда известен.

**Прогноз**

Катамнез изучен недостаточно в связи с чрезвычайной редкостью патологии.

**Глава 5. Нарушения гликозилирования**

Заболевания, связанные с нарушениями O-гликозилирования

MIM #236670.

**Глава 5. Нарушения гликозилирования****Синдром Волкер–Варбурга**

Синдром Волкер–Варбурга относится к группе нарушений нейрональной миграции. Заболевание генетически гетерогенное, одна из форм обусловлена нарушениями O-гликозилирования, дефектами генов, кодирующих протеин-O-манозил-трансферазы 1 и 2. Биохимическим следствием этого является нарушение гликозилирования

альфа-дистрогликана — мембранного белка, который преимущественно экспрессируется в мышечной ткани и головном мозге, что приводит к нарушению взаимодействий между белками экстраклеточного матрикса. Ген POMT1 картирован на хромосоме 9q34.1, ген POMT2 — на 14q24.3.

Заболевание характеризуется дисгенезией головного мозга, глаз и врожденной мышечной дистрофией. У мальчиков также наблюдаются нарушения созревания тестикул. Психомоторное развитие грубо задержано. Поражение мозга характеризуется лиссэнцефалией, агенезией мозолистого тела, гипоплазией мозжечка, гидроцефалией и иногда энцефалоцеле. Заболевание, как правило, приводит к фатальному исходу до 1 года жизни.

Глава 5. Нарушения гликозилирования

Мышечно-глазо-мозговой синдром

MIM #607423.

Заболевание сходно с синдромом Волкер–Варбурга и характеризуется большей продолжительностью жизни.

Первичный биохимический дефект — недостаточность фермента О-маннозил-β-1,2-N-ацетилглюкозаминил-трансферазы 1. Этот фермент катализирует вторую реакцию в синтезе О-маннозилгликановой цепи. Ген POMGnT1, кодирующий этот фермент, картирован на хромосоме 1p34–p33.

Глава 5. Нарушения гликозилирования

Множественные нарушения гликозилирования

MIM #606978.

Глава 5. Нарушения гликозилирования

COG7-недостаточность

В 2005 г. была впервые описана COG7-недостаточность у двух братьев, которые родились недоношенными с перинатальной асфиксией. У детей наблюдались дисморфические черты лица, поражение печени с холестазом. Оба ребенка умерли в 5 и 10 дней соответственно. При обследовании у них было обнаружено умеренное повышение лизосомных ферментов в плазме крови. Анализ гликопротеинов в ККФ выявил частичный дефект N- и O-гликозилирования, связанный со снижением транспорта цАМФ сиаловой кислоты и УДФ-галактозы в аппарат Гольджи. Кроме того, наблюдалось снижение активности двух гликозилтрансфераз, вовлеченных в галактозилирование и сиалилирование O-гликанов. В дальнейшем была обнаружена мутация в гене, кодирующем одну из субъединиц олигомерического комплекса аппарата Гольджи. Ген картирован на хромосоме 16p.

Глава 5. Нарушения гликозилирования

Нарушения гликозилирования гликофинголипидов и гликозилфосфотидилинозитолов

MIM #604402.

Глава 5. Нарушения гликозилирования

Недостаточность GM3-синтазы

Это первое заболевание из подгруппы нарушения гликозилирования гликолипидов. Впервые оно было описано в семье из общины амишей. Первичным биохимическим дефектом является недостаточность GM<sub>3</sub>-синтазы, также называемой лактозилцермид α-2,3-сиалилтрансфераза, что приводит к накоплению лактозилцерамида со снижением ганглиозидов группы GM<sub>3</sub> и GD<sub>3</sub>. Ген GM3 синтазы картирован на хромосоме 2p11.2.

Первые симптомы заболевания начинались от 2 нед до 3 мес жизни и включали нарушения вскармливания, повышенную возбудимость. На первом году жизни появились различные типы эпилептических приступов, резистентные к АЭТ. У больных наблюдалась грубая задержка психомоторного развития и утрата ранее приобретенных навыков. При МРТ головного мозга — диффузная субкортикальная и кортикальная атрофия.

Глава 5. Нарушения гликозилирования

Список литературы

1. Краснопольская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ: Справочное пособие для врачей. М.: Москва, 2005. 364 с.
2. Aicardi Jean. Diseases of the Nervous System in Childhood. 2nd Edition. 1998. 897 p.
3. Cormand B., Pihko H., Bayes M. et al. Clinical and genetic distinction between Walker-Warburg syndrome and muscle-eye-brain disease // Neurology. 2001. Vol. 56. P. 1059–1069.
4. Jaeken J. Disialotransferrin developmental deficiency syndrome and olivopontocerebellar atrophy // Arch. Dis. Child. 1989. Vol. 64. P. 764–765.
5. Menkes J.H. Textbook of Child Neurology. 3rd Ed. Philadelphia Lea & Febiger, 1985. P. 91–98.
6. Scriver C.R. et al. (eds). The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases. New York: McGraw–Hill, 2001.
7. Keir G., Winchester B.G., Clayton P. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndromes: inborn errors of protein glycosylation // Annals of Clinical Biochemistry. 1999. Vol. 36. P. 20–36.

Глава 6. Пероксисомные заболевания

**Пероксисомные болезни (ПБ)** — обширная группа наследственных прогрессирующих заболеваний, возникающих в результате нарушения одной или нескольких функций пероксисом.

В настоящее время описано 17 форм ПБ. По классификации, предложенной D. Corzo и др. в 2002 г., ПБ разделяют на 3 группы.

Нарушение биогенеза пероксисом (их полное отсутствие или нарушение функциональной активности).

Нарушения функции одного пероксисомного белка или фермента — X-сцепленная адренолейкодистрофия,

нарушения β-окисления жирных кислот, недостаточность D-бифункционального белка и другие.

Сопряженный генный синдром, возникающий в результате делеции 5'-конца гена X-сцепленной адренолейкодистрофии и гена DXS1357E на коротком плече X-хромосомы.

Подобно митохондриям, пероксисомы участвуют в окислении жиров и многих других соединений. Ферментная система пероксисом выполняет ряд уникальных функций:

β-окисление неразветвленных очень длинноцепочечных жирных кислот (ОДЦЖК), содержащих от 22 и более углеродных атомов (наряду с другими жирными кислотами);

превращение 3-α, 7-α, 12α-тригидрокси-5-β-холестановой кислоты (ТГХК) и 3-α, 7-α-дигидрокси-5-β-холестановой кислоты (ДГХК) в холевую (ХК) и дезоксихолевую (ДХК) кислоты соответственно;

α-окисление фитановой кислоты в пристановую кислоту;

синтез плазмалогенов (две начальные стадии);

детоксикация перекиси водорода. При нарушениях биогенеза пероксисом страдают практически все функции этих органелл, при дефектах единичного белка пероксисом — один из метаболических процессов.

Глава 6. Пероксисомные заболевания

Нарушения биогенеза пероксисом

Нарушения биогенеза пероксисом (НБП) включает четыре клинических фенотипа: синдром Целлвегера (СЦ, MIM #214100), неонатальную адренолейкодистрофию (НАЛД, MIM #202370), инфантильную форму синдрома Рефсума (ИФБР, MIM #266510) и ризомелическую точечную остеохондродисплазию (РТОХД, MIM #215100).

Первые три фенотипа на сегодняшний день объединяют в группу Целлвегер-подобный спектр («Zellweger spectrum»), среди которых СЦ представляет наиболее тяжелую форму заболевания, а два других клинических варианта — более мягкие фенотипы. Меньшую долю (15–18%) всей группы НБП составляет РТОХД, имеющая отличные от других форм клинические проявления. Все заболевания из данной группы обусловлены мутациями в генах, кодирующих белки, которые участвуют в биогенезе пероксисом. Лабораторная диагностика данной группы наследственных болезней довольно сложна и требует применения как хроматографических, так и биохимических и молекулярно-генетических методов.

#### История вопроса

СЦ впервые описали Н. Zellweger совместно с Р. Bowen и С. Lee. в 1964 г. Морфологическим маркером болезни служило отсутствие пероксисом в биоптате печени. Позднее были описаны другие формы нарушения биогенеза пероксисом.

#### Эпидемиология

Суммарная частота заболеваний из этой группы составляет 1:50 000 живых новорожденных.

#### Классификация

Нарушения биогенеза пероксисом (НБП) включают четыре клинических фенотипа: синдром Целлвегера (СЦ); неонатальную адренолейкодистрофию (НАЛД); инфантильную форму синдрома Рефсума (ИФБР); ризомелическую точечную остеохондродисплазию (РТОХД).

#### Этиология

Мутации в генах 13 пероксинов могут приводить к наследственным нарушениям биогенеза пероксисом. Все заболевания из этой группы наследуются по аутосомно-рецессивному типу. НБП генетически гетерогенные, за исключением РТОХД 1-го типа. Анализ гено-фенотипических корреляций не позволяет выявить определенные закономерности и разработать четкую стратегию ДНК-анализа. Мутации в разных генах могут приводить к одному клиническому фенотипу, а также мутации одного гена могут обуславливать разные клинические формы (табл. 6.1). Наиболее часто встречаются нарушения гена PEX1. В этом гене описано 25 различных мутаций, две наиболее распространенные мутации — I700fs и G843D — составляют 80% всех мутантных аллелей в гене PEX1 и 63% от всех идентифицированных аллелей при НБП. Описан также уникальный случай делеции гена ABCD1, при котором наблюдались клинические проявления синдрома Целлвегера. РТОХД 1-го типа обусловлена мутациями гена PEX7.

Таблица 6.1. Частоты генов PEX при нарушениях биогенеза пероксисом и фенотипы

РЕХ-ген	Число случаев	Частота, %	Фенотип
PEX1	134	68,0	ЦС/НАЛД/ИФБР
PEX6	21	10,7	ЦС/НАЛД/ИФБР
PEX26	13	6,6	ЦС/НАЛД/ИФБР
PEX10	9	4,6	ЦС/НАЛД/ИФБР
PEX12	8	4,1	ЦС/НАЛД/ИФБР
PEX2	2	1,0	ЦС
PEX3	3	1,5	НАЛД
PEX5	3	1,5	ЦС/НАЛД/ИФБР
PEX13	2	1,0	ЦС/НАЛД
PEX16	1	0,5	ЦС
PEX19	1	0,5	ЦС
PEX14	1	0,5	ЦС
Всего	197	100	

**Примечание.** ИФБР — инфантильная форма болезни Рефсума; НАЛД — неонатальная адренолейкодистрофия; ЦС — синдром Целлвегера.

#### Патогенез

В сборке зрелой, функциональной пероксисомы принимает участие группа белков, названных пероксинами. Эти белки участвуют в импорте белков в пероксисомы, биогенезе пероксисомных мембран и делении этих органелл. На сегодняшний день известно 32 пероксина. Пероксины (Pexp) участвуют в формировании белковой составляющей мембраны пероксисом, а также транспорте матричных белков внутрь органеллы. Функция многих пероксинов до сих пор не изучена. У человека известно 29 пероксинов, большинство из которых были охарактеризованы при изучении наследственных заболеваний из группы НБП.

#### Глава 6. Пероксисомные заболевания

Достаточно подробно изучен процесс переноса белков матрикса, преимущественно представленных ферментами. Все эти белки содержат определенные сигнальные последовательности (PTSs-peroxisomal targeting signals), которые разделяют на два типа: сигнальная последовательность первого типа (PTS1) и сигнальная последовательность второго типа (PTS2). Пероксины Pex5p и Pex7p — цитоплазматические рецепторы, узнающие эти сигнальные последовательности. Pex5p узнает и связывается с PTS1, а Pex7p — с PTS2 в цитозоле клетки и переносит белок в пероксисому, затем освобождает белок и вновь поступает в цитозоль. У высших эукариот эти два пероксина могут формировать комплексы и функционировать как единый рецептор для всех белков пероксисомного матрикса. Пероксины Pex14p и Pex13p, расположенные на мембране пероксисом, формируют «платформу» для комплекса белок–рецептор. Другие мембраносвязанные пероксины (Pex1p, Pex6p, Pex4p и др.) участвуют в переносе белка в матрикс и освобождении рецептора. Мутации генов PEX3, PEX16, PEX19 приводят к полному отсутствию пероксисом и пероксисомных мембран. При мутации генов PEX1, PEX6, PEX4, PEX13, PEX14 отсутствуют только белки пероксисомного матрикса, а в культуре клеток находят измененные пероксисомы («пероксисомы-призраки»).

#### Клиническая картина

##### Синдром Целлвегера

Прототипом всех заболеваний из этой группы, кроме ризомелической хондродисплазии, служит классический СЦ. При нем наблюдаются симптомы, характерные для всех НБП: мышечная гипотония, снижение спонтанной двигательной активности, различные типы судорог, краниофациальные дисморфии различной степени выраженности, хондродисплазия. Клиническая диагностика данных заболеваний остается весьма затруднительной, что связано с широким клиническим полиморфизмом, различной тяжестью, сроками дебюта и скоростью прогрессирования.

При классическом варианте СЦ с рождения наблюдаются краниофациальные дисморфии: высокий лоб, гипертелоризм, эпикант, гипоплазия орбит и надбровных дуг, готическое нёбо, западающая, широкая переносица, микрогнатия, плоский затылок, расхождение швов черепа, увеличение переднего и заднего родничков, деформации ушной раковины, избыточные кожные складки на шее. Особенности фенотипа при СЦ в некоторых случаях заставляют заподозрить хромосомную патологию (рис. 6.1). В большинстве случаев обнаруживают изменения со стороны органов зрения, такие как помутнение роговицы, пятна Брушфильда, глаукому, катаракту, пигментную дегенерацию сетчатки, атрофию зрительного нерва. Часто встречаются крипторхизм, гипоспадия/эписпадия.

Практически у всех больных СЦ наблюдается симптомокомплекс вялого ребенка: выраженная диффузная мышечная гипотония, сухожильная гипорефлексия/арефлексия, грубая задержка психомоторного развития. Другими частыми симптомами заболевания являются отсутствие реакции на окружающее, снижение слуха, нистагм, различные типы судорог, резистентных к АЭТ, и патологический рефлекс Моро. Помимо неврологических нарушений, у таких детей отмечается грубая задержка физического развития в результате дисфункции желудочно-кишечного тракта в виде нарушения сосания, срыгивания, рвоты, затруднения усвоения пищи, что в некоторых случаях требует перевода ребенка на кормление через назогастральный зонд, и гепатомегалия с дисфункцией печени. Реже встречаются врожденные пороки сердца и точечная хондродисплазия или кальцификация надколенных чашечек, кисты в почках. Неблагоприятный исход на первом году жизни от легочно-сердечной и печеночной недостаточности.



Рис. 6.1. Фенотипические особенности пациента 8 мес с синдромом Целлвегера

#### Неонатальная адренолейкодистрофия и младенческая болезнь Рефсума

Эти формы заболеваний описывают как «мягкий» вариант СЦ. Как правило, дебютные симптомы при данных синдромах обнаруживают в первые 3 мес жизни и часто представлены черепно-лицевыми дисморфиями (сходными с таковыми при СЦ), задержкой психомоторного развития различной степени выраженности, гепатомегалией, снижением слуха и зрения, которые в большинстве случаев имеют медленно прогрессирующее течение. В некоторых случаях поражение печени может быть ведущим симптомом болезни, что нередко приводит к развитию витамин-К-зависимой коагулопатии, и в ряде случаев, заболевание может осложниться развитием внутричерепных кровоизлияний. При данных синдромах отсутствуют хондродисплазия и кисты в почках. В отличие от СЦ и неонатальной адренолейкодистрофии при младенческой болезни Рефсума менее ярко выражены краниофациальные дисморфии и реже встречаются судороги (табл. 6.2).

Таблица 6.2. Основные клинические признаки при нарушениях биогенеза пероксисом

Клинические признаки	Синдром Целлвегера	Неонатальная АД	Младенческая болезнь Рефсума	Ризомелическая точечная хондродисплазия
Краниофациальные дисморфии	+++	+	+	++
Катаракта	80%	45%	7%	72%
Пигментная дегенерация сетчатки	71%	82%	100%	0
Нарушение слуха	100%	100%	93%	71%
Задержка психомоторного развития	++++	+++	+++	++++
Мышечная гипотония	100%	82%	52%	Редко
Судороги	80%	82%	20%	Редко
Гепатомегалия	100%	79%	83%	0
Кисты в почках	93%	0	0	0
Ризомелия (укорочение проксимального сегмента конечностей)	3%	0	0	93%
Точечная хондродисплазия	69%	0	0	100%
МР-признаки нарушения нейрональной миграции	67%	20%	Редко	0
МР-признаки нарушения миелинизации	22%	50%	0	0

#### Глава 6. Пероксисомные заболевания

##### Ризомелическая точечная хондродисплазия

Данное заболевание характеризуется выраженным укорочением плечевых и бедренных костей, грубой задержкой интеллектуального развития, мышечной гипотонией/гипертонией. У пациентов с данной формой болезни дисморфические особенности представлены «плоским лицом», западавшей переносицей. Часто встречается катаракта (72% случаев) и иктиоз (28% случаев). При рентгенографии костей обнаруживают точечное нарушение минерализации эпифизов. При начале заболевания во втором полугодии жизни и старше клиническая картина

характеризуется увеличением печени, которая может сопровождаться длительной (затянувшейся) желтухой. В неврологическом статусе ведущими могут быть задержка психомоторного развития, мышечная гипотония и судороги. Часто наблюдаются нарушения вскармливания (отсутствие аппетита, рвота, диарея), что приводит к грубой задержке физического развития, синдрому мальабсорбции и остеопорозу. Нередко встречаются крипторхизм и гипертрофия клитора. Среди офтальмологических нарушений часто обнаруживают пигментную дегенерацию сетчатки, катаракту, частичную атрофию зрительных нервов, глаукому и пятна Брушфильда. В некоторых случаях симптомом заболевания может быть пигментная дегенерация сетчатки по типу «леопардовой шкуры». Течение заболевания медленно прогрессирующее. Выделяют три типа РТОХД, среди которых только 1-й тип относится к нарушениям биогенеза пероксисом.

#### Диагностика

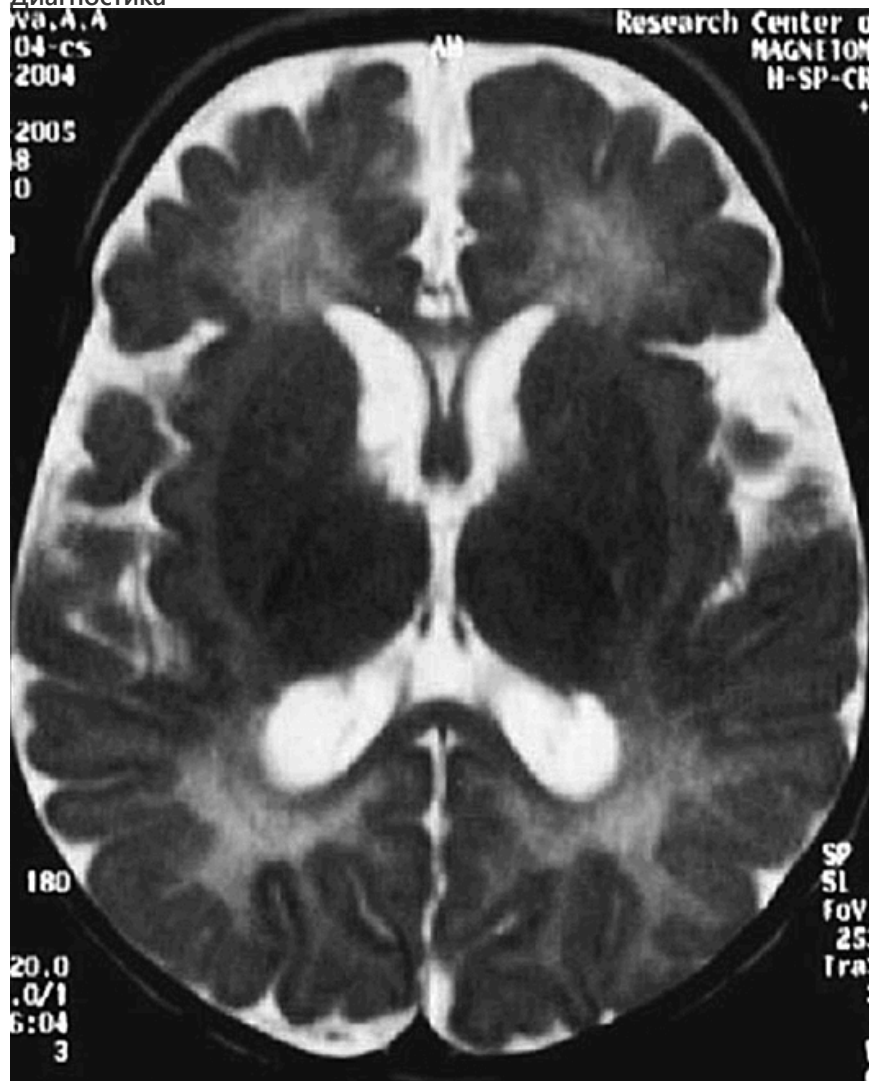


Рис. 6.2. МРТ головного мозга пациента 8 мес с синдромом Целлвегера. Задержка миелинизации головного мозга. При МРТ головного мозга при СЦ, НАЛД и ИФБР находят задержку миелинизации и/или признаки лейкодистрофии в сочетании с полимикрогирией, расширением желудочковой системы, кистами, гипоплазией мозолистого тела, нарушениями миграции нейронов (рис. 6.2). При РТОХД нарушения миелинизации не описаны, но встречаются нарушения кортикальной миграции и пороки мозга.

Для точной диагностики НБП требуется применение широкого арсенала биохимических методов, анализа как биологических жидкостей, так и проведения диагностических тестов на культуре кожных фибробластов (рис. 6.3). Концентрация очень длинноцепочечных жирных кислот (ОДЦЖК) — гексакозановой (C26), а также значения соотношений тетракозановой (C24) и докозановой (C22) кислот (C24/C22), гексакозановой и докозановой кислот (C26/C22) повышаются при всех НБП, кроме РТОХД. Подобная картина наблюдается при многих других пероксисомных болезнях (недостаточность D-бифункционального белка, недостаточность ацил-КоА-оксидазы, X-сцепленная адrenoлейкодистрофия). При НБП увеличение перечисленных параметров выражено наиболее ярко.





Рис. 6.3. Диагностика пероксисомных болезней: ОДЦЖК — очень длинноцепочечные жирные кислоты; НБП — нарушения биогенеза пероксисом

Для СЦ, НАЛД и ИФБР характерно увеличение концентраций ТГХК и ДГХК при нормальном уровне желчных кислот в плазме или сыворотке крови.

Накопление фитановой кислоты наблюдается в плазме крови пациентов с НБП, а также при некоторых других ПБ (болезни Рефсума). Одновременно с этим может отмечаться накопление и пристановой кислоты — продукта окисления фитановой кислоты. Однако, поскольку фитановая кислота поступает в организм исключительно с пищей, концентрация ее зависит от диеты и является возрастзависимым параметром. Показано, что при НБП наивысшая концентрация фитановой кислоты в плазме наблюдается при РТОХД. Повышение фитановой кислоты служит важнейшим биохимическим маркером РТОХД 1-го типа. При всех других типах РТОХД уровень фитановой кислоты находится в пределах нормы.

Пипеколиновая кислота — промежуточный продукт биотрансформации лизина — повышается в плазме, моче и ЦСЖ у пациентов с НБП. При расстройстве биогенеза пероксисом нарушается биосинтез плазмалогенов, что приводит к снижению их концентрации. Анализ количества плазмалогенов в эритроцитах и фибробластах проводят одновременно с определением уровня ОДЦЖК. Уровень этих соединений позволяет дифференцировать НБП с расстройствами, связанными с изолированными дефектами белков пероксисом.

При НБП наблюдается увеличение концентрации среднецепочечных жирных кислот как с четным (адипиновая, субериновая, себаиновая), так и с нечетным (пимелиновая, азелаиновая) количеством углеродных атомов, включая и 2-гидроксипроизводные этих кислот, а также увеличиваются величины соотношения C10/C6. Для дифференциальной диагностики РТОХД необходимо определение активности ферментов дигидроксиацетонфосфаттрансферазы и алкил-DHAP-синтазы в ККФ.

#### Лечение

Эффективных методов лечения не разработано.

#### Профилактика

Возможно проведение пренатальной диагностики методами ДНК-анализа, если генотип пробанда известен, или биохимическими методами — путем определения скорости окисления фитановой кислоты, активности пероксисомосвязанной каталазы, пероксисомного  $\beta$ -окисления [активности ацил-КоА-оксидазы, эноил-КоА-гидратазы с 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназой (бифункциональный фермент), 3-кетоацил-КоА-тиолазы] и синтеза плазмалогенов (активности ДГАФАТ) в амниоцитах, биоптате и культуре хориона, а также путем измерения концентрации метаболитов — ТГХК, ДГХК, ОДЦЖК, пипеколиновой кислоты — в амниотической жидкости.

#### Прогноз

Прогноз неблагоприятный. Наиболее ранний летальный исход наблюдается при СЦ.

#### Глава 6. Пероксисомные заболевания

Нарушения функции одного пероксисомного белка или фермента

К заболеваниям этой группы относятся X-сцепленная аденолейкодистрофия (MIM #300100), псевдонеонатальная аденолейкодистрофия, или недостаточность ацил-КоА-оксидазы (MIM #264470), недостаточность дигидроксиацетонфосфатацилтрансферазы (MIM #222765), недостаточность алкилдигидроксиацетонфосфатсинтазы (MIM #600121), глутаровая ацидурия III типа (MIM #231690), классическая форма болезни Рефсума (MIM #266500),

гипероксалурия I типа (MIM #259900) и акаталазия (MIM #115500). В данном разделе будут рассмотрены только две формы заболеваний — X-сцепленная аденолейкодистрофия и классическая форма болезни Рефсума.

#### Глава 6. Пероксисомные заболевания

##### X-сцепленная аденолейкодистрофия

MIM #300100. Синоним: X-АЛД.

**X-сцепленная аденолейкодистрофия (X-АЛД)** — наследственное заболевание обмена веществ с X-сцепленным рецессивным типом наследования, характеризуется сочетанным поражением периферической, центральной нервной системы и надпочечников. Это наиболее частая нозологическая форма из группы пероксисомных заболеваний.

##### История вопроса

Впервые в 1910 г. W. Haberland и F. Spieler подробно описали семью с двумя больными братьями. Старший ребенок умер в 8 лет. У младшего с 6 лет стали постепенно появляться симптомы: ухудшение памяти и внимания, нарушение координации и изменение поведения, стало быстро снижаться зрение, повысился мышечный тонус по спастическому типу, к 7-летнему возрасту появилась гиперпигментация кожных покровов. Авторами было предположено, что речь идет о новом заболевании. P. Schilder провел патоморфологические исследования мозга и ввел термин «диффузный периаксиальный энцефалит», характеризующий демиелинизацию при данном заболевании. В 1923 г. E. Siemerling и H. Creutzfeld описали семилетнего мальчика, у которого в 4 года появилась гиперпигментация кожи, в 6,5 лет — нарушение речи и походки с последующим развитием спастического тетрапареза. При аутопсии авторы обнаружили атрофию коры надпочечников, диффузную демиелинизацию в сочетании с периваскулярным накоплением лимфоцитов и плазматических клеток в центральной нервной системе. Биохимические исследования X-АЛД получили широкое развитие, начиная с 1980-х гг., когда H. Moser и др. обнаружили повышенное содержание ОДЦЖК в ККФ, плазме, клетках крови, амниоцитах. I. Singh в 1984 г. была доказана связь биохимических процессов при X-АЛД с пероксисомами, и X-АЛД стали относить к группе пероксисомных заболеваний.

##### Эпидемиология

Частота встречаемости 1:20 000 живых новорожденных мальчиков.

##### Классификация

На основании клинических проявлений, возраста дебюта, скорости прогрессирования неврологических симптомов заболевание подразделяют на восемь фенотипов: церебральные формы [детская (ДЦ); юношеская (ЮЦ) и взрослая (ВЦ)]; аденомиелоневропатия (АМН); изолированная надпочечниковая недостаточность (ИНН); бессимптомная форма при наличии биохимического дефекта; атипичная форма; X-АЛД у гетерозиготных носительниц.

##### Этиология

X-сцепленное рецессивное заболевание, обусловленное мутациями гена ABCD1, который картирован в терминальном сегменте длинного плеча X-хромосомы, локус Xq28. Ген ABCD1 кодирует трансмембранный белок ALDP.

##### Патогенез

Белок ALDP относится к суперсемейству трансмембранных белков-транспортёров, характеризующихся наличием АТФ-связывающей кассеты. Белки этого суперсемейства транспортируют различные молекулы (от ионов до белков) через клеточные и субклеточные мембраны, они подразделяются на полные и полутранспортёры, нуждающиеся в димеризации для выполнения своей функции. Мутационное изменение ALDP нарушает транспорт ОДЦЖК в пероксисомы. Основным пусковым механизмом патогенеза на молекулярном уровне является нарушение расщепления насыщенных ОДЦЖК, поступающих с пищей и синтезируемых de novo, в пероксисомах. В норме максимальные концентрации насыщенных ОДЦЖК содержатся в миелиновых липидах (цереброзиды и сульфатиды) и эритроцитарном сфингомиелине. В аутоптатах мозга и надпочечников пациентов показано замещение C16–C20 жирных кислот холестерина на C24–C30 и более, причем максимальная концентрация холестерина с измененной химической структурой в мозге совпадает с областями активной демиелинизации. То же замещение найдено в структуре фосфолипидов (особенно во фракции фосфатидилхолина), протеолипидах миелина, ганглиозидах. Концентрация миелина в мозге больных резко снижена, и структура его изменена: он содержит до 10% эфиров холестерина, обогащенных ОДЦЖК, тогда как эфиры холестерина в нормальном миелине отсутствуют. Следствием этих структурных изменений и одновременно важным патогенетическим механизмом может быть изменение физико-химических свойств мембран вследствие накопления в них ацилпроизводных ОДЦЖК. Молекулярные механизмы патогенеза надпочечниковой недостаточности связаны с токсическим действием на клетки коры надпочечников холестериновых эфиров с аномальной структурой. Предполагают, что избыток ОДЦЖК стимулирует в астроцитах, периваскулярных клетках, макрофагах TNF  $\alpha$ -цитокинный каскад, который ведет к демиелинизации, опосредованной первично цитокинами, с последующей деструкцией миелина преимущественно Т-клетками.

##### Клиническая картина

Возраст дебюта **детской церебральной формы** заболевания приходится на  $7,2 \pm 1,7$  лет. В 86% случаев неврологические и психические расстройства часто предшествуют клиническим и лабораторным признакам надпочечниковой недостаточности.

Эта форма характеризуется поведенческими, интеллектуальными и двигательными нарушениями. Наиболее часто основные симптомы в этом возрасте — гиперактивное или, наоборот, аутистическое поведение, эпизоды агрессивности, проблемы обучения, снижение памяти, дефицит внимания, прогрессирующая деменция и нарушение походки. Менее частые симптомы — нарушения зрения (гомонимная гемианопсия, зрительная агнозия, острая потеря зрения, атрофия зрительных нервов) и слуха; признаки надпочечниковой недостаточности (гиперпигментация кожных покровов, общая слабость, периодические возникающие рвота и тошнота). Редко первыми симптомами бывают фокальные и мультифокальные судороги. По мере прогрессирования заболевания развиваются спастический тетрапарез, слепота, глухота, судороги, не отвечающие на АЭТ. Смертельный исход наступает от 1 до 15 лет от дебюта заболевания.

##### Глава 6. Пероксисомные заболевания

**Юношеская форма** манифестирует в возрасте 10–21 год и по клиническим проявлениям сходна с ДЦ — прогрессирующая деменция, спастический тетрапарез, снижение остроты зрения и слуха, судороги.

**Взрослая церебральная** форма встречается достаточно редко и составляет 3% от всех форм X-АЛД. Возраст манифестации основных клинических симптомов имеет достаточно широкий диапазон и колеблется от начала третьего до пятого десятилетия. Часто первыми признаками заболевания могут быть прогрессирующая деменция и шизофреноподобный синдром. Другие частые неврологические нарушения — дисфагия и выпадения полей зрения. Прогноз неблагоприятный: заболевание быстро прогрессирует, приводя к смерти через несколько лет от появления первых симптомов болезни.

**Аденомиелоневропатия** — наиболее частая форма X-АЛД у взрослых. Возраст начала болезни колеблется в широком диапазоне от 12 до 50 лет. Гиперпигментация кожного покрова иногда манифестирует в раннем детстве,

на много лет опережая появление надпочечниковой недостаточности и неврологических расстройств. В 40% случаев надпочечниковая недостаточность предшествует или совпадает с неврологической симптоматикой. При неврологическом обследовании на начальных этапах обнаруживают нижний парапарез, снижение вибрационной чувствительности. По мере прогрессирования заболевания развиваются спастический тетрапарез, нарушение всех видов чувствительности и функций тазовых органов. У большинства пациентов с течением времени присоединяются психические нарушения в виде эмоциональных и депрессивных расстройств. Продолжительность жизни различна. **Изолированная надпочечниковая недостаточность** встречается с частотой 10% и характеризуется симптомами хронической надпочечниковой недостаточности.

Редко (10%) наблюдаются **бессимптомные** случаи (при наличии биохимического дефекта) среди родственников больных с симптоматикой, но возможно, что эти состояния относятся к досимптоматической стадии болезни.

**Атипичная** форма заболевания характеризуется изолированно мозжечковыми расстройствами с или без симптомов надпочечниковой недостаточности.

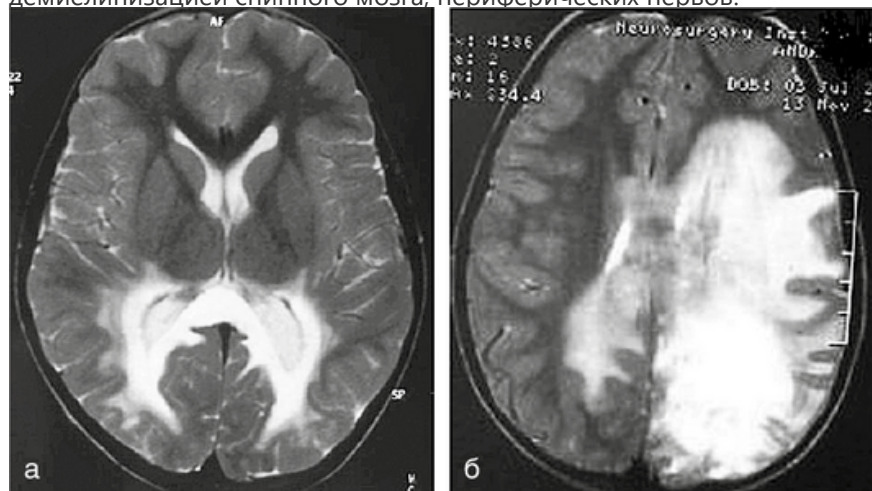
Неврологическую симптоматику часто находят у **гетерозиготных носителей**. Средний возраст манифестации симптомов 35–40 лет. При тяжелой форме симптоматика сходна с церебральной формой, при умеренной — с АМН. Нечасто неврологическая симптоматика сочетается с надпочечниковой недостаточностью.

#### Диагностика

При детской форме X-АЛД белок в ЦСЖ часто повышен. Регистрируют нарушения при исследовании зрительных, слуховых, соматосенсорных вызванных потенциалов. При АМН на ЭНМГ обнаруживают изменения, сходные с таковыми при аксональной, сенсомоторной полиневропатии.

Вне криза надпочечниковой недостаточности уровень электролитов крови и кортизол остаются в пределах нормы, а АКТГ может быть повышен.

При МРТ головного мозга на начальных стадиях заболевания обнаруживают гиперинтенсивный сигнал (T2W) в области мозолистого тела, кортикоспинальных и кортикопонтинных трактов, который по мере прогрессирования быстро распространяется в затылочные и заднетеменные отделы. Наличие демиелинизации в каудальных отделах большого мозга коррелирует с корковыми нарушениями зрения и слуха у пациентов (рис. 6.4). Повышение интенсивности сигнала (T2W) свидетельствует не только о распаде миелина, но и о наличии воспалительной реакции. На КТ головного мозга могут наблюдаться участки кальцификации. АМН протекает медленно и сопровождается демиелинизацией спинного мозга, периферических нервов.



**Рис. 6.4.** МРТ головного мозга при X-сцепленной адренолейкодистрофии: а — симметричная демиелинизация теменно-затылочных регионов; б — преимущественно односторонняя демиелинизация теменно-затылочных областей мозга

Для больных X-АЛД D. Loes и др. в 1994 г. была предложена 34-балльная система оценки тяжести поражения головного мозга по данным МРТ и установлены корреляции со скоростью прогрессирования заболевания. Данная шкала используется при подборе больных для проведения ТГСК и динамического контроля на проводимое лечение. Методы биохимического подтверждения диагноза при X-АЛД — обнаружение в плазме крови, эритроцитах, лейкоцитах, культуре клеток кожных фибробластов повышения уровня ОДЦЖК, особенно тетракозановой (C24:0) и гексакозановой (C26:0) кислот и их соотношений C24:0/C22:0 и C26:0/C22:0.

#### Лечение

Вопросы о терапии X-АЛД стоят особенно остро, так как диагноз многим больным может быть поставлен за многие годы до начала клинических проявлений. Первоначально для лечения больных X-АЛД использовали глицеротриолеатное масло, при применении которого отмечалось снижение уровня ОДЦЖК на 30–40%. Следующим этапом было назначение эруковой (C22:1) в сочетании с олеиновой кислотой в смеси 1:4. Эта смесь известна под названием масло Лоренцо (SHS International Ltd, компания «Нутриция»). Масло Лоренцо было апробировано во многих медицинских центрах, но его эффективность оценить достаточно сложно. При назначении диеты был получен положительный эффект на доклинической стадии заболевания и при АМН (табл. 6.3–6.5). Н. Moser и др. считают неэффективным назначение диеты пациентам с выраженными неврологическими нарушениями.

Всем пациентам с надпочечниковой недостаточностью показано назначение стероидной терапии под контролем уровня гормонов и электролитов.

В настоящее время традиционным методом лечения церебральной формы заболевания считают трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, при которой основной сложностью является поиск донора и развитие посттрансплантационных осложнений. Другим методом терапии является генотерапия на основе лентивирусного вектора, с помощью которого модифицируют собственные CD34+ клетки пациента, внедряя в них нормальный ген ABCD1. Основным ограничением этих двух методов является наличие узкого терапевтического окна — лечение возможно только на начальных стадиях болезни, которые часто бывают пропущены.

#### Глава 6. Пероксисомные заболевания

**Таблица 6.3.** Рекомендуемые дозы препарата масло Лоренцо

Возраст	Необходимое среднее количество энергии в день [ккал(кДж)/день]	Необходимое ежедневное количество масла Лоренцо в мл (20% от суточной энергетической потребности)
1–3 года	1230 (5150)	30
4–6 лет	1715 (7160)	45
8–10 лет	1970 (8240)	50

11–14 лет	2220 (9270)	55
-----------	-------------	----

Таблица 6.4. Ежедневная потребность в жирах

Возраст	Среднее количество энергии в день [ккал(кДж)/день]	Ограничение поступления жиров в день (15% от энергетической потребности)
1–3 года	1230 (5150)	20
4–6 лет	1715 (7160)	30
8–10 лет	1970 (8240)	35
11–14 лет	2220 (9270)	40

Таблица 6.5. Низкожировая диета при X-АЛД

Продукты	Разрешенные продукты	Неразрешенные продукты
Мясо и домашняя птица	Постное мясо говядины, ягненка, индюка, курицы, свинины, нежирный окорок и бекон	Жирные сорта мяса, сосиски, салями
Рыба	«Белая» рыба, в том числе пикша, «морской язык», камбала, креветка, тунец	Рыбные масла, в том числе из сардины, скумбрии, копченая сельдь
Молоко и молочные продукты	Низкожировые молочные продукты: молоко, йогурт, сыры менее чем 3% жирности	Молоко, сыры, йогурт высокой жирности
Яйца	В умеренном количестве	
Бобовые, орехи, семена	Фасоль, чечевица, горох	Орехи, семена
Фрукты	Все фрукты (за исключением перечисленных в колонке «Неразрешенные продукты»)	Авокадо, оливки
Овощи	Все овощи, за исключением указанных в колонке «Неразрешенные продукты». Низкожировые чипсы (менее 5 г жира в упаковке и не более 1 упаковки в день)	Чипсы, жареный картофель
Жиры	Низкожировой маргарин, применение глицеротриолеатного масла	Все жиры, сливочные и подсолнечные масла и маргарин
Хлеб, макароны, рис, кукуруза, кукурузный завтрак	Все сорта хлеба, макароны, рис, мучные изделия, большинство сортов кукурузы для завтрака	Кукуруза для завтрака с орехами
Кексы и бисквиты	Низкожировые кексы/бисквиты (не более чем 3 г жира суммарно)	Другие виды кексов и бисквитов
Пудинги и десерты	Желе, шербет, меренга, сливочно-молочный пудинг, сладкий заварной крем	Мороженое, молочный пудинг и десерты, приготовленные из молока высокой жирности
Сахар, варенье, паста	Любой вид сахара, джем, мармелад, мед, сироп	Шоколадная паста, арахисовое масло
Супы	Низкокалорийные	Супы-крема
Напитки	Фруктовые соки, чаи, кофе, низкожировое какао	Какао, регулярный прием шоколада

Профилактика

Пренатальная диагностика X-АЛД проводится с использованием как биохимических (определение уровня ОДЦЖК), так и молекулярно-генетических методов. Рекомендуют проведение обследования родственников по материнской линии.

Глава 6. Пероксисомные заболевания

Прогноз

Прогноз при церебральных формах заболевания неблагоприятный.

Глава 6. Пероксисомные заболевания

Болезнь Рефсума

MIM #266500.

Болезнь Рефсума — редкое наследственное заболевание, относящееся к группе пероксисомных болезней.

История вопроса

Взрослая (классическая форма) болезни Рефсума впервые описана в 1946 г. норвежским неврологом Sigwald Refsum как аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, которое он назвал heredopathia atactica polyneuritiformis. В литературе это заболевание также называют классическая, или взрослая форма болезни Рефсума, поскольку существует младенческая форма болезни Рефсума, которая относится к нарушениям биогенеза пероксисом.

Эпидемиология

Редкое наследственное заболевание. Описано около 100 случаев в мире.

Этиология

Аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями гена PANK, кодирующего фермент фитаноил-КоА-гидроксилазу, ген картирован на 10pter-p11.2.

Патогенез

Фитановая кислота (3,7,11,15-тетраметилгексадекановая кислота) поступает в организм из пищи. Это соединение относится к жирным кислотам, но в силу своих структурных особенностей, в отличие от многих других жирных кислот, не метаболизируется через путь β-окисления, а подвергается α-окислению в пероксисомах. Одна из первых стадий этих реакций катализируется ферментом фитаноил-КоА-гидроксилазой, которая превращает фитановую кислоту в 2-гидроксифитаноил-КоА. При дефекте данного фермента происходит повышение уровня фитановой кислоты в плазме крови. Фитановая кислота может замещать другие жирные кислоты (например, линолевую и арахидоновую) в липидных слоях разных тканей. Именно этим объясняют формирование ихтиоза и развитие полинейропатии при болезни Рефсума.

Клиническая картина

Возраст начала заболевания имеет широкий диапазон — от первого года жизни до 50 лет. Раннее начало не ассоциировано с более тяжелым прогнозом болезни. Пигментная дегенерация сетчатки — наиболее ранний клинический симптом. Другими частыми симптомами, появляющимися в возрасте от 10–15 лет, могут быть полиневропатия, снижение слуха, атаксия, аносмия и ихтиоз. В некоторых случаях отмечаются психические нарушения. У пациентов с болезнью Рефсума нередко наблюдается смешанная прогрессирующая сенсомоторная полинейропатия, которая в ряде случаев может иметь односторонний характер. Первоначально симптомы выражены незначительно, позднее возникают мышечная слабость и атрофия дистальных отделов нижних

конечностей. По мере прогрессирования заболевания в патологический процесс вовлекаются мышцы туловища и верхних конечностей. У всех пациентов наблюдается нарушение глубокой чувствительности, преимущественно вибрационной и проприоцептивной. Несмотря на то что атаксия является основным симптомом заболевания, ее манифестация приходится на более поздние сроки, чем полиневропатия и пигментная дегенерация сетчатки. Описанные ранее Рефсумом четыре основных симптома заболевания (ихтиоз, пигментная дегенерация сетчатки, полиневропатия и повышение белка в ЦСЖ) редко встречаются сочетанно у одного пациента. Некоторые авторы выделяют две формы болезни Рефсума — острую и хроническую. При острой форме наблюдаются полиневропатия, слабость, атаксия и внезапная потеря зрения в сочетании с нарушением слуха, ихтиоз, нарушения сердечного ритма, повышение печеночных трансаминаз и билирубина. Провоцирующими факторами могут быть резкое похудание, стрессы, травма и инфекционные заболевания. При хронической форме пигментная дегенерация является ведущим симптомом, а остальные признаки выражены незначительно. Аносмия и нейросенсорная тугоухость наблюдаются у большинства пациентов.

#### Диагностика

Методом хромато-масс-спектрометрии выявляют повышение уровня фитановой кислоты в крови.

#### Лечение

Основным методом лечения является диетотерапия — ограничение поступления фитановой кислоты. Рекомендуется снизить употребление зеленых овощей, говядины, рыбы (тунец, пикша, треска). При нарушении ритма сердца показано назначение антиаритмических препаратов. Также для снижения уровня фитановой кислоты применяют плазмаферез. Следует отметить, что очень жесткая диета приводит к резкой потере массы тела и парадоксальному повышению уровня фитановой кислоты в результате ее мобилизации из жиров, вызывая резкое ухудшение состояния пациента.

#### Профилактика

В отягощенных семьях возможно проведение пренатальной диагностики методами ДНК-анализа, если генотип пробанда известен.

#### Прогноз

При правильном соблюдении диеты прогноз благоприятный. Возможно избежать тяжелых проявлений болезни и значительно улучшить качество жизни пациентов.

#### Глава 6. Пероксисомные заболевания

##### Список литературы

1. Краснополяская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ: Справочное пособие для врачей. М.: Москва, 2005. 364 с.
2. Aicardi Jean. Diseases of the Nervous System in Childhood. 2nd Edition. 1998. 897 p.
3. Barkovich A.J., Peck W.W. MR of Zellweger syndrome // AJNR Am. J. Neuroradiol. 1997. Vol. 18. P. 1163–1170.
4. Gilles L., Raymond D. et al. Neurology of Hereditary Metabolic Diseases of Children. 2nd ed. New York, 1996. 379 p.
5. Menkes J.H. Textbook of Child Neurology. 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1985. P. 91–98.
6. Poggi-Travert F., Fournier B., Poll-The B.T., Saudubray J.M. Clinical approach to inherited peroxisomal disorders // J. Inherit. Metab. Dis. 1995. Vol. 18. P. 1.
7. Poll-The B.T., Saudubray J.M., Ogier H. et al. Infantile Refsum disease: An inherited peroxisomal disorder: Comparison with Zellweger syndrome and neonatal adrenoleukodystrophy // Eur. J. Pediatr. 1987. Vol. 146. P. 477.
8. Prasad A.N., Prasad C. The floppy infant: contribution of genetic and metabolic disorders // Brain and Development. 2003. Vol. 27. P. 457–476.
9. Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D. The Metabolic Basis of Inherited Disease. New York: McGraw-Hill (pub.) (8th ed.), 2001. 6338 p.
0. Scriver C.R. et al. (eds). The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases. New York: McGraw-Hill, 2001.
1. Takahashi Y., Suzuki Y., Kumazaki K. et al. Epilepsy in peroxisomal diseases // Epilepsia. 1997. Vol. 38. P. 182–188.

#### Глава 7. Нарушения обмена металлов

##### Болезнь Менкеса

MIM #309400. Синонимы: нарушения транспорта меди, болезнь стальных волос, болезнь курчавых волос, синдром затылочных рогов.

Болезнь Менкеса — X-сцепленное наследственное заболевание, связанное с нарушениями транспорта ионов меди, что приводит к дефектам всех медьсодержащих белков.

##### История вопроса

Заболевание впервые описано J. Menkes и др. в 1962 г. В большой семье англо-ирландского происхождения в четырех поколениях было пять больных мальчиков, все они имели сходную клиническую картину. Обращало внимание сочетание тяжелых, быстропрогрессирующих неврологических нарушений и поражение волос. Волосы у всех больных членов семьи были тонкие, извитые и практически белые, при микроскопическом исследовании были найдены узелки и патологическая скрученность. При анализе родословной был установлен X-сцепленный рецессивный тип наследования.

##### Эпидемиология

Частота в мире 1:40 000–1:350 000 живых новорожденных мальчиков.

##### Классификация

На сегодняшний день различают тяжелую (болезнь Менкеса) и мягкую (болезнь затылочных рогов) формы заболевания (MIM #304150).

##### Этиология

X-сцепленное рецессивное заболевание, обусловленное мутациями гена ATP7A, картированного на Xq12–q13. В гене описано более 200 различных мутаций, классическая форма болезни Менкеса обусловлена крупными делециями гена ATP7A.

##### Патогенез

В результате мутаций гена ATP7A, кодирующего один из полипептидов трансмембранного белка, происходит нарушение транспорта ионов меди. Ионы меди являются незаменимым микроэлементом, входящим в структуру, по крайней мере, семи ферментов. Патогенетические механизмы, приводящие к заболеванию, обусловлены сочетанной недостаточностью медьсодержащих белков, участвующих в окислительном фосфорилировании (поражение мозга, мышечная гипотония), продукции меланина (гипопигментация), процессинге коллагена (аномалии стенки артерий, дивертикулы мочевого тракта, гиперподвижность суставов, гиперрастяжимость кожи, затылочные рога) и кератина (pili torti), дезинтоксикации свободных радикалов, продукции дофамина (неврологические изменения).

##### Клиническая картина

Обычно заболевание манифестирует в неонатальный период. К числу ранних клинических симптомов относятся гипотермия, гипербилирубинемия, задержка физического развития. С рождения практически у всех пациентов наблюдается изменение черт лица: толстые отвисшие щеки, редкие брови, высокий свод твердого неба, микрогнатия. В неонатальный период волосы, как правило, не изменены, но у части больных встречается образование узелков на

волосах (trichorexis nodosa) и веретенообразные волосы (monilethrix). Иногда у таких больных наблюдается себорейный дерматит.

К 2–3 мес жизни становятся очевидными отставание роста, задержка психомоторного развития и прогрессирующие неврологические расстройства с потерей ранее приобретенных навыков, появляются различные типы эпилептических приступов (фокальные, генерализованные, миоклонические). Позднее формируется спастический тетрапарез. У пациентов отмечаются эпизоды гипотермии, и они часто болеют различными инфекционными заболеваниями. С течением времени трихополидистрофия становится очевидной: волосы спутанные, тусклые, жесткие, седые или волосы цвета слоновой кости (рис. 7.1). Появляются осложнения со стороны сосудистой системы в виде субдуральных кровоизлияний, разрывов артерий и тромботической болезни. При ангиографии визуализируются удлинённые, извитые, различного калибра артерии с чередованием областей расширения и сужения — в головном мозге, внутренних органах, конечностях. При контрастной рентгенографии выявляются дивертикулы мочевого тракта, которые могут привести к разрывам и предрасполагают к рекуррентным инфекциям мочевого тракта, что становится большой проблемой для пациентов с более длительным сроком жизни. При рентгенологическом исследовании скелета обнаруживают остеопороз и расширение метафизов, среди швов могут быть добавочные включения — вормиевы косточки. Часто наблюдаются патологические переломы ребер, гиперрастяжимость кожи, диффузная гипопигментация кожи, гиперподвижность суставов. Иногда наблюдаются эмфизема легких, пигментная дегенерация сетчатки и кисты радужки. Нередко обнаруживают частичную атрофию зрительных нервов.



**Рис. 7.1.** Характерные изменения структуры волос при болезни Менкеса. «Стальные» волосы  
Синдром затылочных рогов — «мягкая» форма заболевания, характеризующаяся преимущественным поражением соединительной ткани и поздней манифестацией. Возраст начала заболевания — в детстве или на первом десятилетии жизни. Характерны грыжи, гиперрастяжимость кожи, гиперподвижность суставов, дивертикулы мочевого тракта (которые могут осложняться гидронефрозом и гидроуретером). При рентгенологическом исследовании скелета выявляют оссифицированные затылочные рога, деформации скелета, включая укорочение плечевой кости, молотообразную деформацию латерального конца ключицы, широкие ключицы. При ангиографии обнаруживают извитость, удлинение и стеноз артерий. У большинства больных наблюдается хроническая диарея, служащая результатом нарушения перистальтики кишечника, у некоторых больных — ортостатическая артериальная гипотония. Интеллектуальное развитие — на нижней границе нормы или отмечается умственная отсталость.

#### Диагностика

В большинстве случаев диагноз может быть установлен на основании клинических и радиологических данных. Микроскопическое исследование волос также помогает в диагностике данного заболевания. Основными методами диагностики являются снижение уровня меди и церулоплазмينا в сыворотке крови. При биопсии печени обнаруживают низкое содержание меди, в слизистой оболочке кишечника и культуре клеток кожных фибробластов — высокое содержание.

#### Глава 7. Нарушения обмена металлов

При МРТ/КТ головного мозга обнаруживают кортикальную и субкортикальную атрофию, фокальные очаги некроза в веществе головного мозга и атрофию мозжечка.

При КЭЭГ регистрируют мультифокальные спайки и медленно-волновую активность.

#### Лечение

Применяют введение гистидината меди 0,2–0,45 мг/день внутривенно, что обеспечивает восстановление нормального содержания ионов меди, медьзависимых белков (церулоплазмин) в сыворотке, печени и ЦСЖ. Для лечения тяжелых неврологических нарушений лечение малоэффективно.

#### Профилактика

Пренатальная диагностика возможна методами ДНК-анализа, если генотип пробанда известен.

#### Прогноз

Обычно неблагоприятный исход наступает на первом году жизни или до 3 лет. Некоторые пациенты переживают первое десятилетие жизни в состоянии децеребрационной ригидности.

#### Глава 7. Нарушения обмена металлов



Гепатолентикулярная дегенерация

MIM #277900. Синонимы: гепатоцеребральная дистрофия, болезнь Вильсона, болезнь Вильсона–Коновалова.

**Гепатолентикулярная дегенерация (ГЛД)** — наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями в гене *ATP7B*, кодирующем один из полипептидов медьтранспортирующей АТФазы печени. Заболевание характеризуется накоплением меди в различных органах и тканях, преимущественно в печени и базальных ганглиях.

#### История вопроса

Впервые это заболевание описали С. Westphal в 1883 г. и А. Strumpell в 1898 г. под названием псевдосклероз, так как в отличие от рассеянного склероза при данном заболевании наблюдались распространенные, размашистые, ритмичные непроизвольные движения в конечностях, повышение мышечного тонуса, амимия, дизартрия, эпилептические приступы и серьезные психические нарушения. В начале XX века В. Kayser и В. Fleischer обнаружили у пациентов с псевдосклерозом специфическую пигментацию по краю роговицы медного цвета. Первое классическое описание заболевания и типичные патологоанатомические изменения были опубликованы английским неврологом Samuel Wilson в 1912 г. Он подчеркнул обязательное наличие цирроза печени и назвал это заболевание прогрессирующей лентикулярной дегенерацией. В качестве основных клинических симптомов этого заболевания были отмечены непроизвольные движения в конечностях и туловище, главным образом в виде дрожания, мышечная ригидность, приводящая к скованности, дисфагия и дизартрия, аффективные вспышки, иногда психические расстройства, при отсутствии признаков поражения пирамидных путей.

В дальнейшем прогрессирующая лентикулярная дегенерация и псевдосклероз Вестфаля–Штрюмпеля по предложению Н.С. Hall (1921 г.) были объединены под названием гепатолентикулярная дегенерация (ГЛД). Название это укоренилось, хотя изменения в мозгу при гепатолентикулярной дегенерации никогда не ограничиваются чечевицеобразными ядрами и нередко затрагивают другие отделы головного мозга. Российский ученый-невролог Н.В. Коновалов значительно расширил представления о патофизиологии, патогенезе и клинической картине этой болезни и создал ее классификацию.

#### Эпидемиология

Частота ГЛД составляет в среднем 1:35 000–100 000 живых новорожденных.

#### Классификация

По классификации Н.В. Коновалова выделяют пять форм: 1) абдоминальную (печеночную); 2) ригидно-аритмогиперкинетическую, или раннюю; 3) дрожательно-ригидную; 4) дрожательную; 5) экстрапирамидно-корковую.

#### Этиология

Ген *ATP7B* картирован на длинном плече хромосомы 13 (13q14.3–q21.1).

#### Патогенез

В организме человека содержится около 50–100 мг меди. 5% абсорбированной в кишечнике меди, суточная потребность которой составляет 1–2 мг в день, транспортируется в форме комплекса с альбумином и 95% — в форме комплекса с одним из  $\alpha$ -глобулинов сыворотки крови, синтезируемым печенью, — церулоплазмином. Также ион меди входит в состав важных ферментов, включающих лизилоксидазу, цитохром-с-оксидазу, супероксиддисмутазу и дофамин- $\beta$ -гидроксилазу. При болезни Вильсона–Коновалова нарушаются два основных процесса обмена меди в печени — выведение меди с желчью и биосинтез главного медьсвязывающего белка — церулоплазмينا. В результате в крови повышается содержание несвязанной меди, что ведет к увеличению концентрации меди в различных органах, преимущественно в головном мозге, почках, печени и роговице, и их токсическому поражению.

#### Клиническая картина

Клиническая картина ГЛД характеризуется выраженным клиническим полиморфизмом. ГЛД может манифестировать в детском, подростковом, юношеском, зрелом возрасте и очень редко — в 50–60 лет. Чем раньше начинается заболевание, тем тяжелее оно протекает (при отсутствии лечения). В 40–50% случаев заболевание манифестирует с поражения печени, в 35–50% — с различных неврологических и/или психиатрических расстройств. При вовлечении в патологический процесс нервной системы часто обнаруживают кольцо Кайзера–Флейшера. Абдоминальная форма характеризуется манифестацией заболевания до 40 лет и тяжелым поражением печени по типу хронического гепатита, цирроза печени, быстро прогрессирующего (фульминантного) гепатита. Ригидно-аритмогиперкинетическая форма дебютирует в детском возрасте. Начальными симптомами могут быть трудности при выполнении мелких движений, отмечаются мышечная ригидность, брадикинезия, амимия, смазанность речи, нередко эпилептические приступы, психиатрические расстройства и умеренное снижение интеллекта. Течение заболевания прогрессирующее, с эпизодами обострений и ремиссий. Дрожательно-ригидная форма — одна из наиболее частых форм ГЛД с пиком манифестации в юношеском возрасте. Основными и ведущими симптомами могут быть мышечная ригидность и тремор, усиливающийся при физическом напряжении и исчезающий во сне. В некоторых случаях наблюдаются атетоидные и хореоформные гиперкинезы, расстройства глотания и речи. Дрожательная форма начинается на втором-третьем десятилетии жизни. В клинической картине преобладает тремор. Частые симптомы — брадилалия, брадикинезия, тяжелый психоорганический синдром, нередко эпилептические приступы. Экстрапирамидно-корковая форма встречается реже других форм, начинается обычно как одна из вышеописанных форм. Типичные для данной формы ГЛД экстрапирамидные и пирамидные нарушения, эпилептические приступы и выраженный интеллектуальный дефицит.

Глава 7. Нарушения обмена металлов

#### Диагностика

Основные методы установления диагноза — биохимические исследования (характерно снижение церулоплазмينا в плазме крови и повышение экскреции меди с мочой). При МРТ головного мозга визуализируют атрофию полушарий большого мозга и мозжечка, базальных ядер, в некоторых случаях — очаги некрозов в проекции скорлупы. При офтальмологическом исследовании с помощью щелевой лампы обнаруживают кольцо Кайзера–Флейшера. В биоптате печени регистрируют увеличение содержания меди.

#### Лечение

Больным с ГЛД показано строгое соблюдение «печеночной» диеты (стол 5а), предполагающей исключение богатых медью продуктов (шоколада, кофе, орехи, бобовые и другие). Однако основное лечение — постоянный прием препаратов, выводящих медь из организма. Главным из них служит D-пеницилламин. Лечение проводится в течение всей жизни. В настоящее время за рубежом в тяжелых случаях болезни, не поддающихся консервативному лечению, широко применяется пересадка печени. На ранних стадиях заболевания применяют препараты цинка, так как они менее токсичны. Для лечения неврологических проявлений применяют тетраиомолибдат (tetrathiomolybdate) и триентин (trientine).

#### Профилактика

Возможно проведение пренатальной ДНК-диагностики.

#### Прогноз

Прогноз для жизни различный, в зависимости от формы заболевания.

Глава 7. Нарушения обмена металлов



Нейродегенеративные заболевания, связанные с нарушением обмена железа в головном мозге

К заболеваниям, связанным с нарушениями обмена железа в головном мозге, относятся: синдром Галлервордена–Шпатца, или нейродегенерация, обусловленная недостаточностью пантотенаткиназы, синдром HARP.

**История вопроса**

В группу нейродегенеративных заболеваний, связанных с нарушением обмена железа в мозге, или NBIA (NBIA — neurodegeneration with Brain Iron Accumulation), входят прогрессирующие заболевания нервной системы, при которых отмечаются экстрапирамидные расстройства в результате накопления железа в подкорковых структурах мозга.

Термин «нейродегенеративные заболевания, связанные с нарушением обмена железа в мозге», или NBIA, давно известен в медицинской практике. В данную группу заболеваний входят синдром Галлервордена–Шпатца, нейроферритинопатия, ацерулоплазминеми и другие. Большинство форм заболеваний из группы NBIA — пантотенаткиназоассоциированные нейродегенерации (ПКАН), возникающие в результате мутации в гене PANK2. Данную группу болезней впервые описали в 1922 г. неврологи J. Hallervorden и H. Spatz и дали им название синдром Галлервордена–Шпатца. В последнее время Международной Лигой по защите прав человека принято называть данное заболевание как пантотенаткиназоассоциированная нейродегенерация. Это связано с тем, что врачи Д. Галлерворден и Х. Шпатц сотрудничали с нацистами во время Второй мировой войны.

**Эпидемиология**

Частота заболеваний этой группы неизвестна.

**Классификация**

К группе нейродегенеративных заболеваний, связанных с нарушением обмена железа в мозге, относятся пантотенаткиназоассоциированная нейродегенерация (синдром Галлервордена–Шпатца): классическая и атипичная формы и синдром HARP.

Глава 7. Нарушения обмена металлов

Нейродегенерация, обусловленная недостаточностью пантотенаткиназы

MIM #234200. Синонимы: синдром Галлервордена–Шпатца.

Нейродегенерация, обусловленная недостаточностью пантотенаткиназы (ПКАН), — редкое аутосомно-рецессивное нейродегенеративное заболевание, возникающее вследствие накопления железа в базальных ганглиях головного мозга.

**Этиология**

Ген пантотенаткиназы (PANK2) картирован на коротком плече хромосомы 20p13–p12.3 и экспрессируется преимущественно в сетчатке и базальных ганглиях.

**Патогенез**

Пантотенаткиназа — один из ключевых ферментов биосинтеза коэнзима А, катализирует в цитозоле клетки фосфорилирование пантотената (витамина B<sub>5</sub>), N-пантотеноилцистеина и пантотеина. При мутациях в гене PANK2 происходит нарушение биосинтеза коэнзима А. Коэнзим А играет важную роль в метаболизме жирных кислот, однако его роль в метаболизме и накоплении железа в области базальных ганглиев остается до конца невыясненной.

**Клиническая картина**

K.F. Swaiman и др. в зависимости от возраста манифестации и характера течения ПКАН выделяют две формы: классическую и атипичную (табл. 7.1).

**Таблица 7.1.** Клинико-нейрорадиологические особенности двух форм нейродегенерации, обусловленной недостаточностью пантотенаткиназы

Признаки	Классическая форма	Атипичная форма
Возраст начала	Первое десятилетие жизни	Второе и третье десятилетия жизни
Основные неврологические симптомы	Экстрапирамидные, пирамидные нарушения	Нарушения речи, психические нарушения, экстрапирамидные, пирамидные нарушения
Пигментная дегенерация сетчатки	Часто	Редко
Скорость прогрессирования заболевания	Полная инвалидизация через 10–15 лет от дебюта	Полная инвалидизация через 15–40 лет от дебюта
Изменения при МРТ головного мозга	Симметричные изменения интенсивности сигнала в проекции бледного шара, напоминающие «глаза тигра»	

**Классическая форма**

Для классической формы ПКАН характерно раннее начало и быстрое прогрессирование неврологических нарушений. Клинические проявления заболевания у всех пациентов сходны. Возраст начала болезни — от 3 до 6 лет. Первыми симптомами ПКАН могут быть нарушения ходьбы, возникающие в результате нарастающей мышечной дистонии и ригидности нижних конечностей. Часто наблюдаются хореические или атетоидные движения конечностей. Нередкий признак заболевания — оромандибулярная дистония. Она приводит к нарушениям речи, глотания и постоянной микротравматизации языка. Другими частыми симптомами служат признаки, свидетельствующие о вовлечении в патологический процесс кортикоспинальных трактов: мышечная спастичность, гиперрефлексия, псевдобульбарный синдром и патологические рефлексы. В <sup>2</sup>/3 случаев отмечается пигментная дегенерация сетчатки, которая на начальных стадиях может проявляться в виде «ночной слепоты», в дальнейшем присоединяется выпадение полей зрения, и в некоторых случаях развивается амавроз. У ряда больных (3%) обнаруживают атрофию зрительных нервов. Часто встречаются переломы длинных трубчатых костей, которые возникают в результате сочетания выраженной ригидности и остеопении. У 29% больных отмечаются когнитивные нарушения различной степени выраженности. Акантоцитоз наблюдается в 3% случаев. Редко наблюдаются судороги.

Для атипичной формы ПКАН характерны более поздний дебют и медленное прогрессирование. Дебют заболевания приходится на первые три декады жизни (в среднем 13,6 лет). Начальными симптомами служат нарушение речи в виде эхолалии (повторы отдельных слов и фраз), тахилалии (быстрая речь) или дизартрии (нарушение артикуляции). На более поздних стадиях заболевания присоединяются психиатрические расстройства: изменения поведения в виде импульсивности, эмоциональной лабильности, появления вспышек гнева, снижение фона настроения вплоть до глубокой депрессии. В некоторых случаях наблюдаются тикозные гиперкинезы и заикание. У всех больных отмечается снижение интеллекта. Двигательные нарушения обычно отмечаются на поздних стадиях болезни. В некоторых случаях, заболевание напоминает болезнь Паркинсона. В редких случаях у пациентов наблюдается пигментная дегенерация сетчатки. У всех больных при МРТ головного мозга обнаруживают характерный МР-признак — «глаза тигра».

**Диагностика**

При МРТ головного мозга (T2W) обнаруживают симметричное снижение интенсивности сигнала в проекции бледного шара в сочетании с небольшими областями повышения сигнала внутри них («глаза тигра»). Гистологически снижению интенсивности сигнала в проекции бледного шара соответствует накопление железа, а повышению интенсивности сигнала — очаги некроза (рис. 7.2).

Основным методом подтверждения диагноза служит ДНК-анализ гена PANK2.

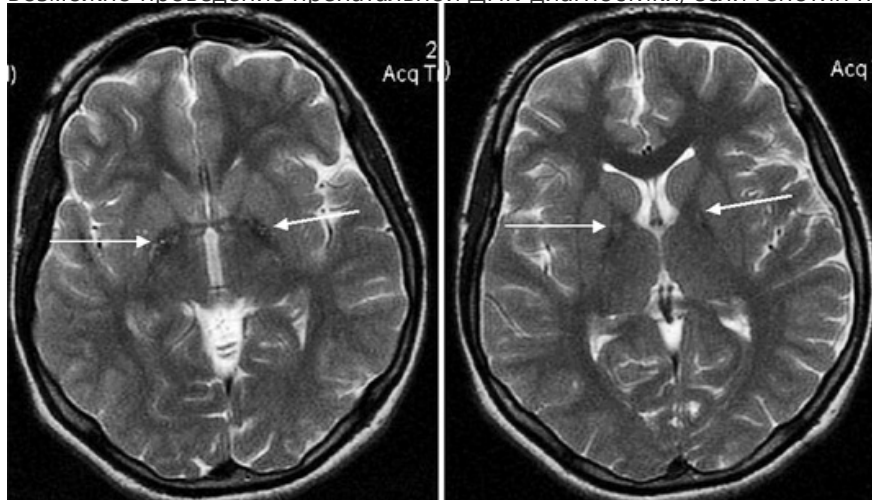
**Лечение**

Специфического лечения не разработано. Проводится симптоматическая терапия.

Глава 7. Нарушения обмена металлов

**Профилактика**

Возможно проведение пренатальной ДНК-диагностики, если генотип пробанда известен.



**Рис. 7.2.** МРТ головного мозга пациентки 12 лет с недостаточностью пантотенаткиназы. Гипоинтенсивный сигнал в области базальных ганглиев с гиперинтенсивными очагами некроза — «глаз тигра»

**Прогноз**

Скорость прогрессирования заболевания коррелирует с возрастом начала. Для данной формы ПКН характерно волнообразное течение: периоды быстрого прогрессирования болезни сменяются длительными периодами стабилизации состояния. Продолжительность жизни различная, большинство больных доживают до взрослого возраста.

Глава 7. Нарушения обмена металлов

Синдром HARP

MIM #200150.

HARP синдром — редкое наследственное заболевание, представляющее аллельный вариант нейродегенерации, обусловленной недостаточностью пантотенаткиназы. Название представляет акроним от английских слов

**H**yporebetalipoproteinemia, **A**canthocytosis, **R**etinitis pigmentosa, and **P**allidal degeneration (гипопребеталипопротеинемия, акантоцитоз, пигментная дегенерация сетчатки и дегенерация бледного шара). При данном заболевании наблюдаются такие же клинические симптомы, что при ПКН. Отличительной особенностью является гипопребеталипопротеинемия. Специфического лечения не разработано, проводится симптоматическая посиндромная терапия.

Глава 7. Нарушения обмена металлов

**Список литературы**

1. Краснополская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ: Справочное пособие для врачей. М.: Москва, 2005. 364 с.
2. Aicardi Jean. Diseases of the Nervous System in Childhood. 2nd Edition. 1998. 897 p.
3. Gilles L., Raymond D., Adams, Edwin H., Kolodny. Neurology of Hereditary Metabolic Diseases of Children. 2nd ed. New York, 1996. 379 p.
4. Menkes J.H. Textbook of Child Neurology. 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1985. P. 91–98.
5. Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D. The Metabolic Basis of Inherited Disease. New York: McGraw-Hill (pub.) (8th ed.), 2001. 6338 p.
6. Scriver C.R. et al. (eds). The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases. New York: McGraw-Hill, 2001.

Глава 8. Другие наследственные формы лейкоэнцефалопатий/лейкодистрофий

В последнее десятилетие было описано много новых форм заболеваний из группы лейкоэнцефалопатий/лейкодистрофий, диагностика которых первоначально основывалась на характерных изменениях при МРТ головного мозга: лейкоэнцефалопатия с макроцефалией и субкортикальными кистами, болезнь «исчезающего» белого вещества, синдром детской атаксии с гипомиелинизацией. При всех вышеперечисленных болезнях обнаруживают высокоспецифичные нейрорадиологические паттерны, что помогает клиницисту из огромного числа заболеваний, протекающих с поражением белого вещества, с большей долей вероятности предположить определенную форму болезни.

Глава 8. Другие наследственные формы лейкоэнцефалопатий/лейкодистрофий

Болезнь Александра

MIM #203450. Синоним: лейкодистрофия с волокнами Розенталя.

Болезнь Александра — редкое наследственное заболевание центральной нервной системы.

**История вопроса**

Впервые заболевание было описано в 1949 г. W. Alexander. При морфологическом исследовании были выявлены необычные изменения астроцитов центральной нервной системы — волокна Розенталя (гомогенные эозинофильные массы, формирующие удлинённые узкие волокна до 50 мкм длиной, диаметром 1–25 мкм).

**Классификация**

На сегодняшний день различают три формы заболевания: младенческую, юношескую, взрослую.

**Этиология**

Болезнь Александра возникает в результате мутации в гене GFAP, который кодирует глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP). Ген GFAP картирован на хромосоме 17q21. Аутосомно-доминантное заболевание, большинство

мутаций возникает de novo.

### Патогенез

Белок GFAP экспрессируется преимущественно в астроцитах и участвует в формировании цитоскелета. Цитоскелет клетки — сложная система, формируемая несколькими белковыми нитями: микрофиламентами, состоящими из белка актина, микротрубочками, состоящими из белка тубулина, и промежуточными филаментами, состоящими из разных белков. Эти нити собираются (полимеризуются) из соответствующих белковых молекул и вновь разбираются на отдельные молекулы. Благодаря такой полимеризации-деполимеризации цитоскелет непрерывно перестраивается, и эти перестройки служат основой изменений формы и движений клеток, лежащих в основе образования клеток и органов. GFAP — основной белок промежуточных филаментов, и он играет важную роль в росте астроцитов. Волокна Розенталя — тельца включения, состоящие из промежуточных филаментов и небольших белков αВ-кристаллина и HSP27. αВ-кристаллин и HSP27 относятся к семейству белков теплового шока. В норме эти белки присутствуют в небольшом количестве, и они водорастворимы. В волокнах Розенталя αВ-кристаллин и HSP27 представляют нерастворимые агрегаты, связанные с промежуточными глиальными филаментами. Другой компонент волокон Розенталя — убиквитин. Считается, что накопление убиквитина, который активно участвует в протеолитических реакциях в клетке, возникает вторично и является попыткой избавиться от накапливаемых белков. Образование волокон Розенталя не является специфическим процессом, характерным только для болезни Александра. Данные изменения встречаются при рассеянном склерозе, ряде опухолевых процессов, синрингомиелии, понтинном/экстрапонтинном миелолизе, винкристиновой токсической энцефалопатии и хронических воспалительных заболеваниях нервной системы.

Взаимосвязь между патологией астроцитов и процессами нарушения миелинизации остается до конца не выясненной. Астроциты выполняют много важных функций: структурную, участвуют в репаративных процессах в мозге, улучшают работу синапсов, предотвращают накопления калия в экстраклеточном пространстве, играют существенную роль в нейротрансмиссивном обмене, а также отвечают за нормальное созревание миелина. Макроцефалия при болезни Александра возникает в результате гиперплазии астроцитов и массивного накопления волокон Розенталя, а образование кист и атрофия головного мозга связаны с гибелью астроцитов и других клеток мозга. При гистохимическом исследовании мозга обнаруживают признаки, свидетельствующие о незрелости миелинизации, а также относительно высокое содержание гликолипидов по сравнению с галактолипидами и низкую концентрацию цереброзидов. Все составляющие миелина при болезни Александра содержатся в более низких концентрациях, чем в норме.

При нейровизуализации обнаруживают поражение белого вещества, преимущественно лобных отделов головного мозга, перивентрикулярных областей, базальных ганглиев, таламуса, гипоталамуса и ствола головного мозга.

### Клиническая картина

**Младенческая форма** болезни Александра начинается с рождения до двух лет. Пик манифестации заболевания приходится на первое полугодие жизни. Основными симптомами заболевания являются патологический прирост головы (макроцефалия), нарушения вскармливания (трудности глотания, рвоты, задержка физического развития) и неврологические расстройства [задержка психомоторного развития и/или постепенная утрата ранее приобретенных навыков, спастический тетрапарез, эпилептические приступы, экстрапирамидные (дистония, хореоатетоз) и атактические расстройства]. В некоторых случаях у больных с болезнью Александра наблюдаются клинические признаки повышения внутричерепного давления в виде выбухания большого родничка, срыгивания, рвот, при офтальмоскопии обнаруживают признаки застоя дисков зрительных нервов.

**Юношеская форма** болезни Александра обычно дебютирует в возрасте от 4 до 14 лет, в среднем — в возрасте 9,5 лет. При ретроспективном анализе выявлено, что начальные симптомы заболевания появляются намного раньше. До двух лет больные дети наблюдаются с задержкой психомоторного развития, нередко отмечаются эпилептические приступы. По мере прогрессирования заболевания постепенно формируется спастический тетрапарез, появляются бульбарные и псевдобульбарные расстройства, учащаются приступы апноэ и судороги, нарастают поведенческие расстройства. У многих пациентов выявляется макроцефалия. Часто у таких больных наблюдаются необъяснимые эпизоды рвот. При анализе ЦСЖ и проведении КЭЭГ каких-либо характерных изменений не обнаруживается. С течением времени нарастают пирамидные нарушения, мозжечковая атаксия, судороги и поведенческие расстройства. В ряде случаев пирамидные нарушения могут быть односторонними или иметь преходящий характер. Интеллектуальные нарушения у таких больных обычно не отмечаются.

Глава 8. Другие наследственные формы лейкоэнцефалопатий/лейкодистрофий

**Взрослая форма** болезни Александра характеризуется выраженным клиническим полиморфизмом. Первые симптомы болезни начинаются со второй до седьмой декады жизни. Иногда встречаются семейные случаи заболевания. У таких пациентов постепенно развиваются симптомы, свидетельствующие о вовлечении в патологический процесс кортикоспинальных трактов, мозжечка и ствола головного мозга. Редко наблюдаются нарушения когнитивных функций, нистагм. В ряде случаев пациенты с болезнью Александра наблюдаются с диагнозом «рассеянный склероз». Иногда у таких пациентов отмечаются миоклонии мягкого нёба.

### Диагностика

Изменений со стороны ЦСЖ обычно не обнаруживают, иногда наблюдается неспецифическое повышение уровня белка. В некоторых случаях в ЦСЖ отмечается некоторое повышение αВ-кристаллина и белка HSP27, но информативность данных тестов до сих пор не доказана.

При младенческой форме болезни Александра при МРТ головного мозга визуализируют симметричные, хорошо очерченные зоны демиелинизации преимущественно лобных областей с постепенным распространением на теменно-височные области, наружное бедро внутренней капсулы (рис. 8.1). В ряде случаев вовлекаются в патологический процесс переднее бедро внутренней капсулы и субкортикальные U-волокна. Иногда наблюдается массивное поражение белого вещества с признаками компрессии желудочковой системы или развивается гидроцефалия в результате сужения Silvioва водопровода. Демиелинизация мозжечка встречается редко. Кисты обычно образуются в лобных отделах головного мозга.

При юношеской форме болезни Александра при МРТ головного мозга наблюдается демиелинизация преимущественно в лобных областях головного мозга. Накопление контраста в пораженных областях встречается реже, чем при младенческой форме болезни.

При взрослых формах демиелинизация возникает преимущественно в области мозжечка и ствола головного мозга.

При КЭЭГ регистрируют высокоамплитудные медленные волны и фокальные изменения биоэлектрической активности, преимущественно в лобных отделах головного мозга.

При аутопсии или биопсии головного мозга обнаруживают характерные волокна Розенталя, что служит одним из возможных методов подтверждения диагноза.

На сегодняшний день разработаны методы ДНК-анализа.



**Рис. 8.1.** МРТ головного мозга при болезни Александра. Демиелинизация преимущественно лобных областей

**Лечение**  
К настоящему моменту не разработано специфического лечения, проводится симптоматическая терапия.

#### **Профилактика**

При семейных случаях заболевания возможно проведение пренатальной диагностики, если генотип пробанда известен. При спорадических случаях болезни Александра пренатальная диагностика не проводится.

#### **Прогноз**

Прогноз зависит от клинической формы болезни: чем раньше манифестирует заболевание, тем раньше наступает неблагоприятный исход.

Глава 8. Другие наследственные формы лейкоэнцефалопатий/лейкодистрофий

#### **L-2-гидроксиглутаровая ацидурия**

MIM #236792. Синоним: L-2-ОН-гидроксиглутаровая ацидурия.

L-2-гидроксиглутаровая ацидурия — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, относящееся к группе органических ацидурий.

#### **История вопроса**

В 1994 г. А. Larnaout и др. описали диффузную демиелинизацию в сочетании со спонгиозной и кистозной дегенерацией полушарий большого мозга у больных, умерших до 30-летнего возраста. Нарушения в основном затрагивали белое вещество субкортикальных отделов головного мозга.

#### **Этиология и патогенез**

L-2-ОН-гидроксиглутаровая ацидурия обусловлена недостаточностью митохондриального фермента L-2-ОН-глутаратдегидрогеназы, который катализирует превращение L-2-ОН-глутарата в  $\alpha$ -кетоглутарат. Ген, кодирующий этот фермент, C14orf160 (DURANIN), картирован на хромосоме 14q22.1. У пациентов наблюдается повышение уровня L-2-гидроксиглутаровой кислоты, которая является высокотоксичной для клеток центральной нервной системы.

#### **Клиническая картина**

В большинстве случаев заболевание манифестирует на втором году жизни. У пациентов появляются нарушение походки, задержка психоречевого развития и фебрильные судороги. Иногда начальные симптомы возникают в раннем школьном возрасте. Ведущими являются мозжечковая атаксия, нистагм, дисметрия, дизартрия, интенционный тремор и тремор головы. Интеллектуальные нарушения наблюдаются практически у всех пациентов, у ряда из них возникают только в подростковом или взрослом возрасте. Нередко отмечаются экстрапирамидные (дистония, хореоатетоз, миоклонии) и пирамидные (псевдобульбарный синдром, тетрапарезы/гемипарезы) расстройства и макрокrania. Больные L-2-ОН-глутаровой ацидурией имеют высокий риск развития опухолей центральной нервной системы.

#### **Диагностика**

При МРТ головного мозга на начальных этапах болезни визуализируются характерные изменения субкортикальных отделов головного мозга в виде повышения интенсивности сигнала от пораженного белого вещества (T2W). Первоначально данные изменения имеют тенденцию к слиянию преимущественно в лобно-теменных регионах, в последующем вовлекается в патологический процесс все субкортикальное белое вещество. У пациентов с незначительными неврологическими нарушениями поражение белого вещества локализуется в пределах субкортикальных U-волокон, а при более тяжелом течении заболевания наблюдается диффузное поражение белого вещества, при этом перивентрикулярное белое вещество остается сохранным (рис. 8.2). Характерным для заболевания является демиелинизация в области бледных шаров, хвостатых ядер и скорлупы. Часто наблюдается

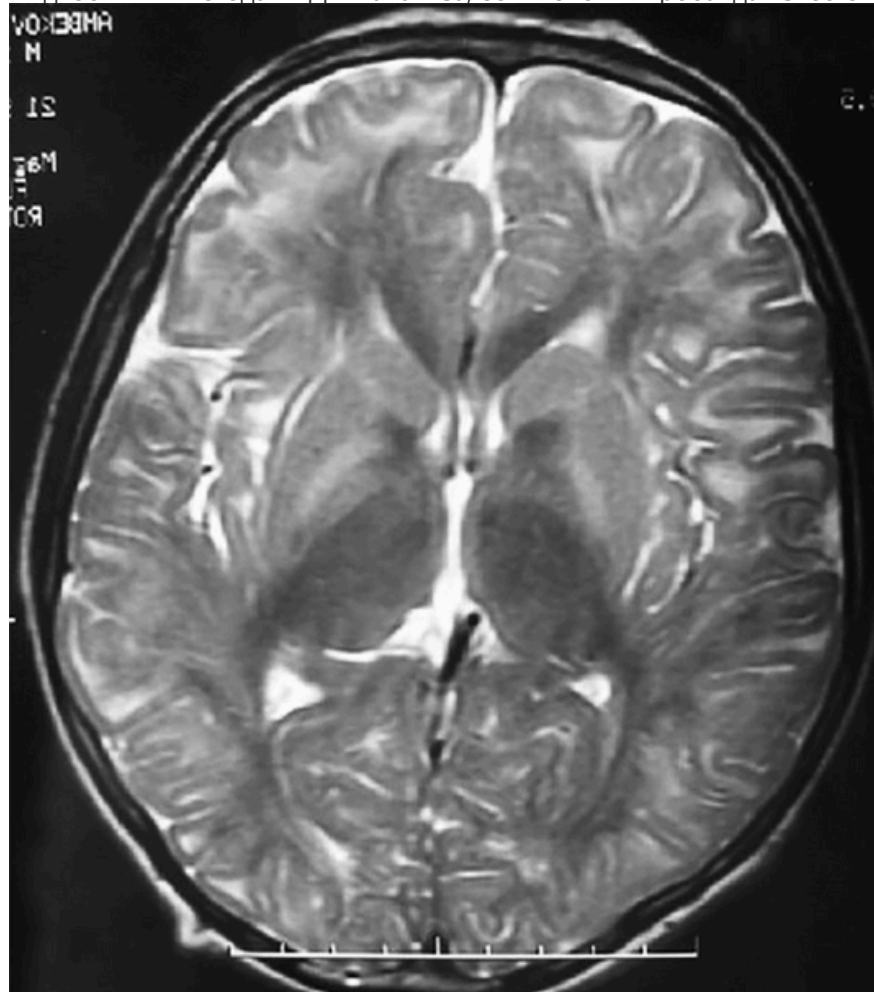
атрофия червя мозжечка, менее выраженная атрофия полушарий мозжечка, а также повышение интенсивности сигнала в области зубчатых ядер мозжечка. В некоторых случаях происходит поражение внутренней капсулы. В моче, плазме крови и ЦСЖ выявляют повышение концентрации L-2-ОН-глутаровой кислоты и лизина.

#### Лечение

Эффективных методов терапии не разработано. Проводится симптоматическая терапия.

#### Профилактика

Пrenатальная диагностика возможна путем определения уровня L-2-гидроксиглутаровой кислоты в амниотической жидкости или методами ДНК-анализа, если генотип пробанда известен.



**Рис. 8.2.** MRT головного мозга при L-2-гидроксиглутаровой ацидурии. Демиелинизация субкортикальных отделов головного мозга

Глава 8. Другие наследственные формы лейкоэнцефалопатий/лейкодистрофий

Лейкоэнцефалопатия с макроцефалией и субкортикальными кистами

MIM #604004. Синоним: лейкодистрофия Ван дер Кнаап.

Лейкоэнцефалопатия с макроцефалией и субкортикальными кистами — редкое наследственное заболевание из группы лейкоэнцефалопатий.

#### История вопроса

Заболевание впервые было описано M. Van der Knaap и др. в 1995 г. На основании сходных изменений белого вещества головного мозга, выявленных у 8 пациентов из 7 неродственных семей, было высказано предположение о наследственном характере заболевания. В 2003 г. был картирован ген, ответственный за развитие данного заболевания.

#### Эпидемиология

Заболевание панэтническое. Часто встречается в Турции, а также на севере Индии среди этнической группы Агравал (Agrawal).

#### Классификация

Отдельных клинических форм при этом заболевании не выделяют.

#### Этиология

Заболевание возникает в результате мутации гена MLC1, картированного на хромосоме 22q13.33.

#### Патогенез

Ген MLC1 кодирует мембранный белок. Он является высококонсервативным, экспрессируется в мозге и лейкоцитах крови. В головном мозге MLC1 преимущественно экспрессируется в астроцитах, располагающихся периваскулярно, субэпиндимально и субпiallyно, часть из них выстилает гематоэнцефалический барьер. Считают, что этот белок играет важную роль в обеспечении транспорта молекул, необходимых для функций олигодендроцитов и миелина. Кроме этого, высокая концентрация MLC1 обнаружена в области астроцит-астроцитмембранных контактов, что может свидетельствовать об участии этого белка в регуляции межклеточных взаимодействий и обмене кальция. Мутации гена MLC1 приводят к нарушению образования и компактности миелинового волокна. Подтверждением этой гипотезы служит появление быстро прогрессирующей макроцефалии в период активной миелинизации на первом году жизни. Это связано с тем, что во время активного созревания миелина образуются вакуоли. Выявлено, что образовавшиеся миелиновые вакуоли, располагающиеся на наружной части миелинового волокна, не нарушают функции миелина, что способствует сохранению двигательных и интеллектуальных функций достаточно долгое время (до 1,5–2 лет).

#### Клиническая картина

Макроцефалия наблюдается с рождения или проявляется на первом году жизни. Степень макроцефалии различна. После первого года жизни интенсивный прирост головы останавливается, и в последующем прирост окружности головы находится на уровне 98 перцентилей. Первоначально все пациенты развиваются по возрасту, только у части отмечается легкая задержка психомоторного развития.

С того момента, как больные начинают ходить, отмечается неустойчивость при ходьбе, они часто спотыкаются и падают. Через несколько лет от начала заболевания развиваются статическая и динамическая атаксия, интенционный тремор и дисметрия. У большинства пациентов наблюдается мышечная гипотония, у ряда — повышение мышечного тонуса, преимущественно дистальных отделов нижних конечностей. У всех больных обнаруживают высокие сухожильные рефлексы с расширением рефлексогенных зон и патологические рефлексы. Постепенно больные утрачивают ранее приобретенные навыки и обычно к концу первой-второй декады жизни находятся в состоянии децеребрационной и декортикационной ригидности. Почти у всех пациентов развиваются эпилептические приступы, которые хорошо отвечают на АЭТ. Когнитивные нарушения на начальных стадиях заболевания практически не наблюдаются и становятся заметными только в подростковом возрасте, когда дети начинают плохо усваивать школьный материал. Постепенно у больных развиваются дизартрия и дисфагия. В ряде случаев наблюдаются экстрапирамидные расстройства в виде мышечной дистонии и атетоза. Легкие черепно-мозговые травмы могут провоцировать развитие эпилептического статуса, угнетение сознания до сопора и комы, утрату двигательных навыков с постепенным восстановлением утраченных функций.

У некоторых пациентов наблюдается более тяжелое течение заболевания, при этом больные дети сохраняют возможность самостоятельной ходьбы только в течение нескольких лет от начала болезни или вообще не приобретают навыков ходьбы без поддержки. Продолжительность жизни 10–20 лет, в некоторых случаях — до 40 лет от появления первых клинических симптомов болезни.

#### Диагностика

При анализе ЦСЖ и проведении ЭНМГ каких-либо характерных изменений не наблюдается. На начальных стадиях заболевания при проведении зрительных и слуховых вызванных потенциалов патологии не регистрируют, однако по мере прогрессирования болезни происходит их нарушение. При лейкоэнцефалопатии с макроцефалией и субкортикальными кистами при МРТ головного мозга обнаруживается диффузная лейкоэнцефалопатия полушарий большого мозга. «Набухание» белого вещества происходит на первом году жизни и сочетается с обструкцией ликворных путей. В старшем возрасте и у взрослых «набухание» белого вещества менее выражено, обнаруживают субкортикальную и кортикальную атрофию головного мозга, что проявляется расширением субарахноидальных пространств и желудочковой системы. Структуры белого вещества, включающие мозолистое тело, переднюю часть внутренней капсулы, заднюю часть внутренней капсулы (частично), перивентрикулярное белое вещество затылочных областей, как правило, остаются незатронутыми. У всех пациентов наблюдается легкий патологический гиперинтенсивный сигнал от полушарий мозжечка (T2W). У ряда пациентов можно обнаружить поражения в области ствола головного мозга, в частности пирамидных трактов. Для заболевания характерны образования субкортикальных кист в височных, лобных и теменных областях, которые обычно располагаются билатерально (рис. 8.3). Со временем кисты увеличиваются в размере, а также растет их количество. Интенсивность сигнала от кистозных образований сходна с таковой от ЦСЖ. Нередко у пациентов обнаруживают кисту прозрачной перегородки и полость Верге. Кортикальное серое вещество и области базальных ганглиев, как правило, не вовлекаются в патологический процесс. При магнитно-резонансной спектроскопии (МР-спектроскопии) обнаруживают повышение концентрации мио-инозитола и снижение концентрации креатина и N-ацетил-аспартата.

Глава 8. Другие наследственные формы лейкоэнцефалопатий/лейкодистрофий

В настоящее время проводятся молекулярно-генетические исследования для выявления мутации в гене MLC1.

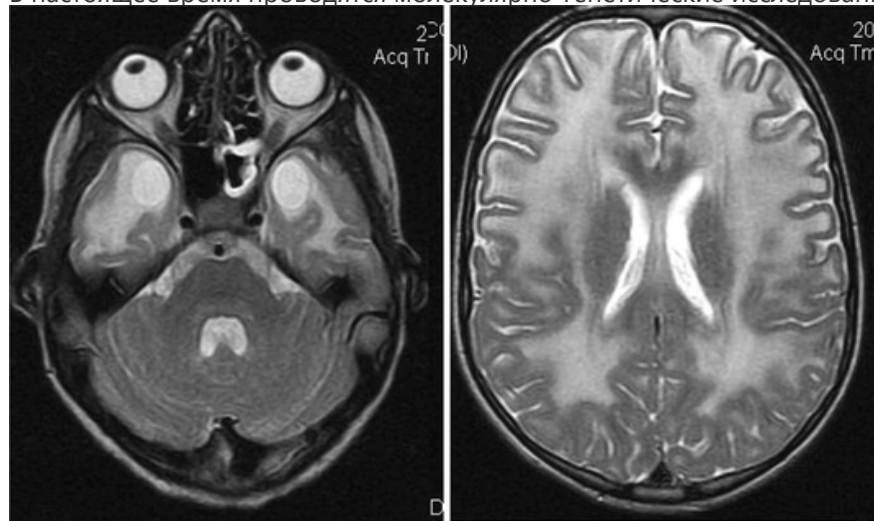


Рис. 8.3. МРТ головного мозга пациента 8 лет при лейкоэнцефалопатии с макроцефалией и субкортикальными кистами. Диффузная лейкоэнцефалопатия полушарий большого мозга, билатеральные субкортикальные кисты в височных областях

#### Лечение

В настоящее время лечение заболевания не разработано. Пациентам назначают диакарб, однако улучшений со стороны пораженного белого вещества не возникает. Попытки лечения креатина моногидратом не приводят к объективным улучшениям неврологических симптомов.

#### Профилактика

Пренатальная диагностика возможна, если генотип пробанда известен.

#### Прогноз

Прогноз по заболеванию неблагоприятный.

Глава 8. Другие наследственные формы лейкоэнцефалопатий/лейкодистрофий

Лейкоэнцефалопатия с преимущественным поражением ствола мозга, спинного мозга и повышенным лактатом по МР-спектроскопии

MIM #611105. Лейкоэнцефалопатия с преимущественным поражением ствола мозга, спинного мозга и повышенным лактатом при МР-спектроскопии (LBSL) — наследственное заболевание нервной системы, относящееся к группе лейкоэнцефалопатий. Оно характеризуется медленно прогрессирующими мозжечковыми, пирамидными

расстройствами, нарушениями, свидетельствующими о поражении задних столбов спинного мозга, и высокоспецифичными изменениями при МРТ и МР-спектроскопии головного и спинного мозга.

#### **История вопроса**

Это заболевание было впервые описано M. Van der Knaap в 2003 г. у 8 пациентов с однотипными лейкодегенеративными изменениями при МР-спектроскопии с избирательным вовлечением в патологический процесс ствола мозга и спинного мозга и повышением уровня лактата в пораженном белом веществе. В клинической картине доминировали медленно прогрессирующие пирамидные, мозжечковые расстройства и сенситивная атаксия. В 2004 г. С.В. Серковым с коллегами было описано еще 5 пациентов. Заболевание дебютировало в подростковом возрасте, характеризовалось медленно прогрессирующим течением и негрубыми интеллектуальными, двигательными и мозжечковыми расстройствами, в ряде случаев признаками поражения задних столбов спинного мозга. В 2007 г. G. Scherper и др. были выявлены молекулярно-генетические основы заболевания.

#### **Эпидемиология**

Точная частота заболевания неизвестна, но возможно, что оно относится к числу частых форм лейкодистрофий/лейкоэнцефалопатий.

#### **Классификация**

Выделяют две формы заболевания: с ранним острым началом, с поздним дебютом и более медленным прогрессированием.

#### **Этиология**

Аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями гена DARS2, кодирующего митохондриальную аспартил-тРНК-синтетазу, ген картирован на 1q25.1. В гене описано несколько частых мутаций: 228–20–21delTTinsC, c.492+2T>C и Cys152Phe.

#### **Патогенез**

В патогенезе заболевания многое остается неясным. Очевидно, что LBSL относится к митохондриальным болезням, обусловленным мутациями ядерного генома. Повышение лактата, выявляемое при МР-спектроскопии, подтверждает нарушения окислительно-восстановительного статуса клеток, хотя увеличение концентрации лактата в крови у этих пациентов не является частым лабораторным изменением, а если и наблюдается, то выражено незначительно. Снижение активности этого фермента приводит к нарушению процесса присоединения аспарагиновой кислоты к митохондриальной тРНК и, как следствие, изменению всех белков, кодируемых мтДНК. При этом нарушении следовало бы ожидать снижение активности комплексов дыхательной цепи митохондрий, которые содержат наибольшее число субъединиц, кодируемых мтДНК во всех тканях. При исследовании активности ферментов у нескольких пациентов в культуре кожных фибробластов и лимфоцитах значимых нарушений не было, что свидетельствует о том, что дефект данного гена не приводит к нарушению синтеза белка во всех типах клеток. Также не найдено различия в уровне экспрессии гена в разных тканях, что могло бы объяснить преимущественное поражение нервной системы при этом заболевании. Возможно, что нарушение функции этого гена влияет только на определенные типы клеток нервной системы.

#### **Клиническая картина**

Заболевание дебютирует обычно в детском и подростковом возрасте. До манифестации симптомов двигательное и психоречевое развитие соответствует возрасту, прогрессирование относительно медленное, нет грубого интеллектуального дефицита, но двигательные, мозжечковые расстройства постепенно нарастают и значительно инвалидизируют больных приблизительно ко второму-четвертому десятилетию жизни. Первым симптомом обычно является нарушение походки в результате изменения мышечного тонуса по спастическому типу, преимущественно в ногах. В ряде случаев заболевание дебютирует с появления шаткости при ходьбе, эпилептических приступов и интеллектуальных нарушений. Иногда дебют заболевания происходит на фоне лихорадки или после перенесенной черепно-мозговой травмы с быстрой утратой ранее приобретенных навыков и частичным восстановлением утраченных функций. У большинства пациентов обнаруживают нарушение поверхностной и вибрационной чувствительности в дистальных отделах конечностей. По мере прогрессирования заболевания происходит нарастание мышечного тонуса в руках, что приводит к развитию моторной неловкости. На поздних стадиях болезни практически у всех пациентов обнаруживают когнитивный дефицит различной степени выраженности.

#### **Диагностика**

У большинства пациентов при исследовании соматосенсорных вызванных потенциалов путем стимуляции большеберцового и срединного нервов регистрируется снижение скорости проведения.

МРТ головного мозга — основной метод, позволяющий заподозрить данное заболевание. При LBSL происходит прогрессирующее поражение белого вещества как головного, так и спинного мозга. У большинства пациентов визуализируется диффузное поражение белого вещества, реже изменения имеют ограниченный характер и неомогенный («тигроидный») вид. При «мягких» формах болезни могут наблюдаться только отдельные локальные повреждения, имеющие различную степень распространения и интенсивность сигнала. Чувствительные тракты поражаются на всем их протяжении, вовлекая в патологический процесс задние столбы спинного мозга, медиальную петлю ствола мозга вплоть до таламуса и лучистого венца. Поражение мозжечковых структур при LBSL происходит постепенно, на начальных стадиях болезни поражаются верхние и нижние ножки мозжечка и только на поздних — средние ножки. Часто повреждаются передние спиноцеребеллярные тракты на уровне ствола мозга. Поперечные волокна моста вовлекаются в патологический процесс только на поздних стадиях заболевания.

#### **Глава 8. Другие наследственные формы лейкоэнцефалопатий/лейкодистрофий**

Отличительным МР-признаком этого заболевания служит вовлечение в патологический процесс среднемозгового пути тройничного нерва при отсутствии поражения U-образных волокон. Нередко вовлекаются в патологический процесс мозолистое тело и почти всегда боковые и задние столбы спинного мозга (рис. 8.4–8.7).





Рис. 8.4. МРТ головного мозга при лейкоэнцефалопатии с преимущественным поражением полушарий головного мозга, ствола, мозжечка, спинного мозга и повышенным лактатом по МР-спектроскопии. Повреждение среднемозгового пути и внутристволовой порции тройничного нерва на уровне моста

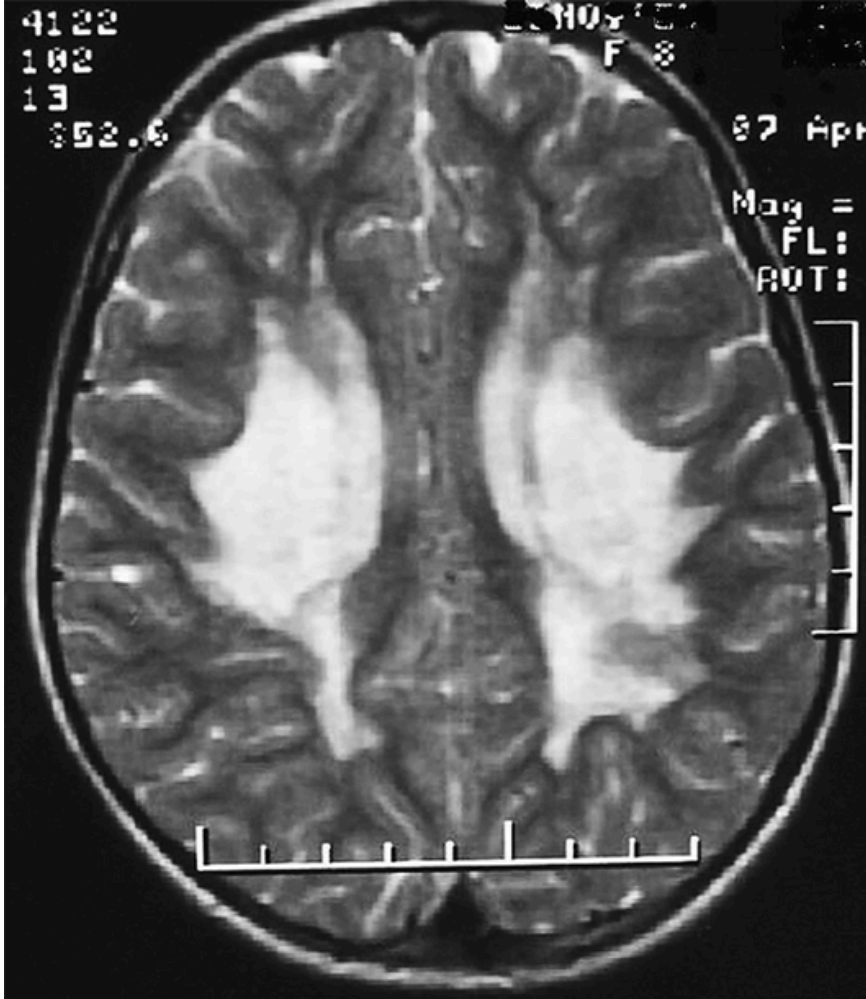


Рис. 8.5. МРТ головного мозга при лейкоэнцефалопатии с преимущественным поражением полушарий головного мозга, ствола, мозжечка, спинного мозга и повышенным лактатом по МР-спектроскопии. Поражение семиовального центра

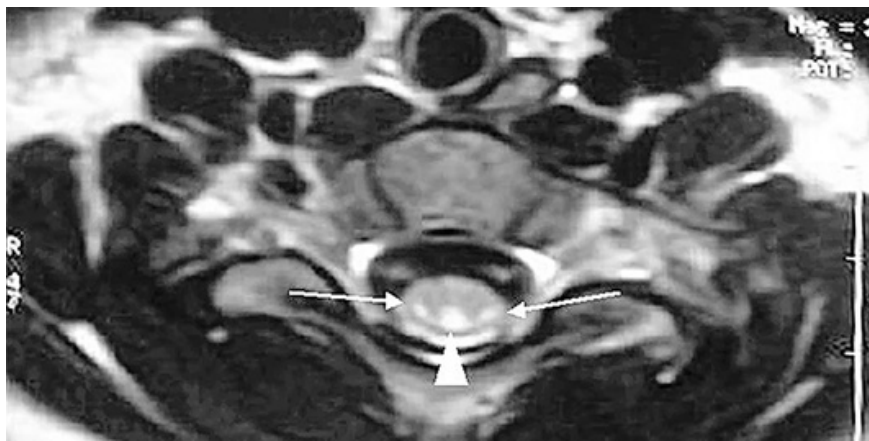


Рис. 8.6. МРТ головного мозга при лейкоэнцефалопатии с преимущественным поражением полушарий головного мозга, ствола, мозжечка, спинного мозга и повышенным лактатом по МР-спектроскопии. Демиелинизация задних и боковых столбов спинного мозга

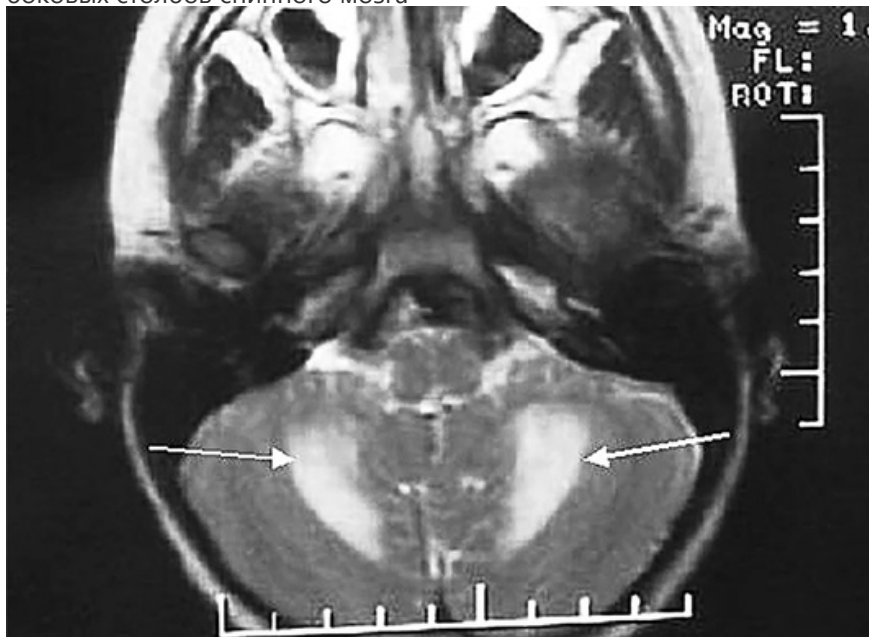


Рис. 8.7. МРТ головного мозга при лейкоэнцефалопатии с преимущественным поражением полушарий головного мозга, ствола, мозжечка, спинного мозга и повышенным лактатом по МР-спектроскопии. Демиелинизация глубинных отделов мозжечка, преимущественно зубчатых ядер

При МР-спектроскопии находят значительное снижение уровня N-ацетиласпартата и миоинозитола, что свидетельствует об аксональном повреждении и глиозе нервных клеток, а умеренное снижение уровня холина — о демиелинизации. Практически у всех пациентов наблюдается повышение уровня лактата в пораженном белом веществе. Кортикальная пластинка больших полушарий мозга обычно не вовлекается в патологический процесс.

#### Лечение

До сегодняшнего дня не разработано специфического лечения заболевания. Рекомендуется проведение метаболической, ноотропной терапии и лечения, направленного на коррекцию обнаруживаемых неврологических расстройств.

#### Профилактика

В семьях возможно проведение пренатальной диагностики методами ДНК-анализа, если генотип пробанда известен.

#### Прогноз

Заболевание прогрессирует медленно. Прогноз заболевания неблагоприятный.

#### Глава 8. Другие наследственные формы лейкоэнцефалопатий/лейкодистрофий

Лейкоэнцефалопатия с «исчезающим» белым веществом

MIM #603896. Синонимы: атаксия с гипомиелинизацией головного мозга, диффузная периаксальная миелинопатия, лейкоэнцефалопатия Кри (Cree leukoencephalopathy), лейкодистрофия, сочетающаяся с поражением яичников (ovarioleukodystrophy).

#### История вопроса

В 1997 г. M. Van der Knaar и соавт. описали 9 детей с новой формой лейкоэнцефалопатии, которую авторы назвали лейкоэнцефалопатия с «исчезающим» белым веществом. У всех больных заболевание манифестировало в возрасте от 3 до 19 лет. Течение болезни имело прогрессирующий или волнообразный характер. У пациентов после перенесенных инфекционных заболеваний или черепно-мозговой травмы легкой степени развивались необъяснимые эпизоды угнетения сознания вплоть до комы. При МРТ головного мозга у всех больных была найдена диффузная лейкоэнцефалопатия белого вещества. Аутопсия, проведенная у одного больного, подтвердила наличие кистозной дегенерации белого вещества полушарий головного мозга.

#### Эпидемиология

Точная частота заболевания неизвестна, вероятно, относится к частым формам лейкоэнцефалопатий у детей и встречается примерно с такой же частотой, как и метакроматическая лейкодистрофия.

#### Классификация

В зависимости от возраста дебюта выделяют три формы заболевания: младенческую, детскую, взрослую.

#### Этиология

Генетически гетерогенное заболевание, обусловленное мутациями в генах, кодирующих субъединицы фактора инициации транскрипции eIF2B. eIF2B состоит из 5 субъединиц (eIF2Ba, eIF2Bb, eIF2Bg, eIF2Bd и eIF2Be), каждая из

которых кодируется определенным геном (EIF2B1 — на 12q24.3, EIF2B2 — на 14q24, EIF2B3 — на 1p34.1, EIF2B4 — на 2p23.3, и EIF2B5 — на 3q27). Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Мутации в любом из этих генов могут приводить к заболеванию.

#### Патогенез

Процесс трансляции в клетке — один из наиболее важных, сложно регулируемых и требующих больших энергетических затрат. На первой стадии — инициации — рибосома связывается с мРНК и начинается процесс синтеза белка, что контролируется большим числом белковых факторов инициации транскрипции (eIFs). Одним из ключевых факторов является eIF2B, который необходим для присоединения иницирующей метионин тРНК к малой субъединице рибосомы. Все мутации в генах, кодирующих субъединицы фактора eIF2B, приводят к снижению его активности и замедлению процесса синтеза белка.

Однако патофизиологические механизмы заболевания пока объяснить трудно. Связь дебюта болезни с травмой или инфекцией, вероятно, обусловлена дополнительным ингибированием этого фактора в момент стресса. Считается, что происходящая при стрессе активация специфических киназ приводит к фосфорилированию его субъединицы eIF2Ba, что снижает ее активность.

#### Клиническая картина

Классическая и наиболее часто встречающаяся форма болезни манифестирует в детском возрасте от 2 до 6 лет. Заболевание характеризуется прогрессирующими неврологическими расстройствами, включающими мозжечковую атаксию, спастический тетрапарез и когнитивные нарушения. Часто встречается атрофия зрительных нервов. У большинства пациентов наблюдаются эпилептические приступы. Характерны эпизоды ухудшения состояния после перенесенной травмы, инфекционного заболевания или тяжелого эмоционального стресса. Во время этих эпизодов у больных развивается тяжелая мышечная гипотония, и они быстро теряют двигательные навыки. Также могут наблюдаться рвота, судороги и угнетение сознания вплоть до сомнолентности и комы, что в ряде случаев приводит к летальному исходу.

При младенческой форме болезни заболевание дебютирует на первом году жизни и быстро прогрессирует. Именно эта форма болезни описывалась как Кри-лейкоэнцефалопатия, которая обычно манифестирует в возрасте от 3 до 9 мес. Описано несколько случаев с внутриутробной манифестацией болезни — нарушение двигательной активности плода, задержка роста, олигогидроамнион, микроцефалия. У таких пациентов с рождения наблюдались нарушения вскармливания, рвоты, задержка психомоторного развития, повышенная возбудимость или, наоборот, апатия, туловищная мышечная гипотония, гипертонус конечностей, судороги, эпизоды апноэ, кома. У ряда пациентов отмечалась катаракта, гепатоспленомегалия, гипоплазия почек и дисгенезия яичников. Неблагоприятный исход на первых месяцах жизни.

Взрослая форма заболевания дебютирует с развития психиатрических нарушений или эпилептических приступов. У некоторых больных в клинической картине доминируют интеллектуальные расстройства, у других — двигательные нарушения. Эпизоды резкого ухудшения, характерные для детской формы, как правило, не встречаются. Заболевание прогрессирует медленно. У женщин довольно часто развивается нарушение функции яичников.

#### Диагностика

При МРТ головного мозга обнаруживается двустороннее поражение белого вещества больших полушарий мозга. Дисмиелинизация проявляется в повышении МР-сигнала в режимах T2W и FLAIR и его снижении в режиме T1W (рис. 8.8, а, б). У большинства пациентов поражение белого вещества имеет неомогенный характер (исчерченность). Как правило, U-образные субкортикальные волокна остаются сохранными. В патологический процесс часто вовлекается мозолистое тело, и по мере прогрессирования болезни отмечается его атрофия. У большинства пациентов белое вещество мозжечка не изменено, но может наблюдаться его атрофия. Не выявляются изменения в таламусе и базальных ганглиях.

На завершающих стадиях заболевания белое вещество практически полностью «исчезает», сохраняются только стенки желудочков и кора головного мозга. Примечательно, что, несмотря на тяжелое кистозное поражение белого вещества, никогда не наблюдается атрофия головного мозга (рис. 8.9). При анализе ЦСЖ обнаруживают незначительное повышение уровня глицина, однако это не имеет диагностического значения. Для подтверждения диагноза применяют методы ДНК-анализа.

Глава 8. Другие наследственные формы лейкоэнцефалопатий/лейкодистрофий

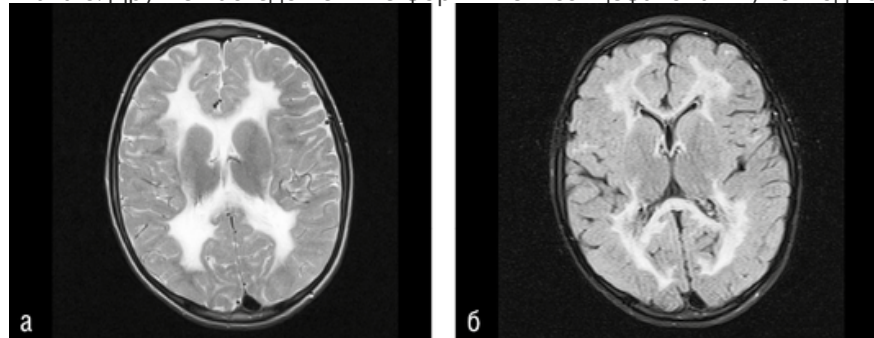


Рис. 8.8. МРТ головного мозга при лейкоэнцефалопатии с «исчезающим» белым веществом: а — T2W изображение; б — режим FLAIR

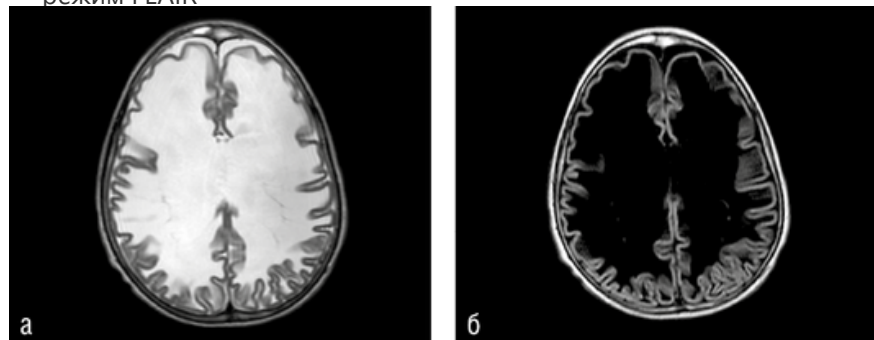


Рис. 8.9. МРТ головного мозга при лейкоэнцефалопатии с «исчезающим» белым веществом: а — T2W изображение; б — режим FLAIR

#### Лечение

Специфического лечения не разработано. Для профилактики эпизодов декомпенсации пациентам рекомендуют избегать продолжительного воздействия высоких температур (солнечные ванны, посещения бани и сауны), травм головы. При лихорадке необходимо назначение жаропонижающих средств, если необходимо — холодных компрессов.

Применение глюкокортикоидов в периоды острой декомпенсации может давать положительный эффект, однако их длительное применение не показано.

#### Профилактика

В отягощенных семьях возможно проведение ДНК-диагностики, если генотип пробанда известен.

#### Прогноз

При ранних формах заболевания прогноз неблагоприятный, быстро развивается тяжелая инвалидизация пациентов. При взрослой форме болезнь имеет более доброкачественное, медленное течение.

Глава 8. Другие наследственные формы лейкоэнцефалопатий/лейкодистрофий

#### Список литературы

1. Aicardi J. The inherited leukodystrophies: a clinical overview // J. Inherit. Metab. Dis. 1993. Vol. 16. P. 733–743.
2. Barkovich A. James Concepts of Myelin and Myelination in Neuroradiology // AJNR Am. J. Neuroradiol. 2000. Vol. 21. P. 1099–1109.
3. Cheon J.E., Kim I.O., Hwang Y.S. et al. Leukodystrophy in children: a pictorial review of MR imaging features // Radiographics. 2002. Vol. 22. P. 461–476.
4. Demaerel P., Faubert C., Wilms G. et al. MR findings in leukodystrophy // Neuroradiology. 1991. Vol. 33. P. 368–371.
5. Forsting M. MR imaging of the brain: metabolic and toxic white matter diseases // Eur. Radiol. 1999. Vol. 9. P. 1061–1065.
6. Mejaski-Bosnjak V. et al. Cystic leukoencephalopathy in a megalencephalic child: Clinical and magnetic resonance imaging/magnetic resonance spectroscopy // Pediatr Neurol. 1997. Vol. 16. P. 347.
7. Brenner M., Johnson A.B. et al. Mutations in GFAP, encoding glial fibrillary acidic protein, are associated with Alexander disease // Nature genetics. 2001. Vol. 27. P. 117–120.
8. Morell P., Quarles R.H., Norton W.T. Myelin formation, structure, and biochemistry // Siegel G.J., ed. Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular, and Medical Aspects. 5th ed. New York: Raven Press, 1994. P. 117–143.
9. Van der Knaap M.S., Valk J. Myelination and retarded myelination // Magnetic Resonance of Myelin, Myelination and Myelin Disorders. Berlin: Springer, 1995.
10. Van der Knaap M.S., Naidu S., Breiter S.N. et al. Alexander disease: Diagnosis with MR imaging // Am. J. Neuroradiol. 2001. Vol. 22. P. 541–552.

#### Глава 9. Нейротрансмиттерные расстройства у детей

Нейротрансмиттеры — химические вещества, которые синтезируются, хранятся в пресинаптических нейронах и высвобождаются в синаптическую щель при специфических стимуляциях. Высвободившиеся нейротрансмиттеры проходят через синаптические щели и связываются с высокоспецифичными рецепторами на постсинаптической мембране. Этот процесс приводит к деполяризации мембраны и запускает дальнейшую сложную внутриклеточную передачу сигналов. Прекращение синаптической передачи сигналов достигается обратным захватом или распадом нейротрансмиттеров. На сегодняшний день существует несколько подгрупп нейротрансмиттеров, включая аминокислотные нейротрансмиттеры, такие как глицин и  $\gamma$ -аминомасляная кислота, а также катехоламины: дофамин, норадреналин и серотонин. Нейротрансмиттерные расстройства являются редкими генетическими дефектами ферментов, участвующих в синтезе, транспорте или распаде дофамина и серотонина, дефиците кофакторов, в основном связанных с метаболизмом птеринов, необходимых для синтеза моноаминов (рис. 9.1). Эти болезни приводят к разнообразным клиническим проявлениям от энцефалопатии с ранним началом до позднего начала двигательных расстройств с более легкой клинической картиной. Дефицит нейротрансмиттеров подразделяют на 5 подгрупп (табл. 9.1): 1) нарушения синтеза тетрагидробиооптерина (BH4) с гиперфенилаланинемией (ГФА) или без нее; 2) первичный дефект синтеза моноаминовых нейротрансмиттеров; 3) нарушения катаболизма моноаминов; 4) моноаминовые транспортотопии; 5) расстройства, связанные с шаперонами.

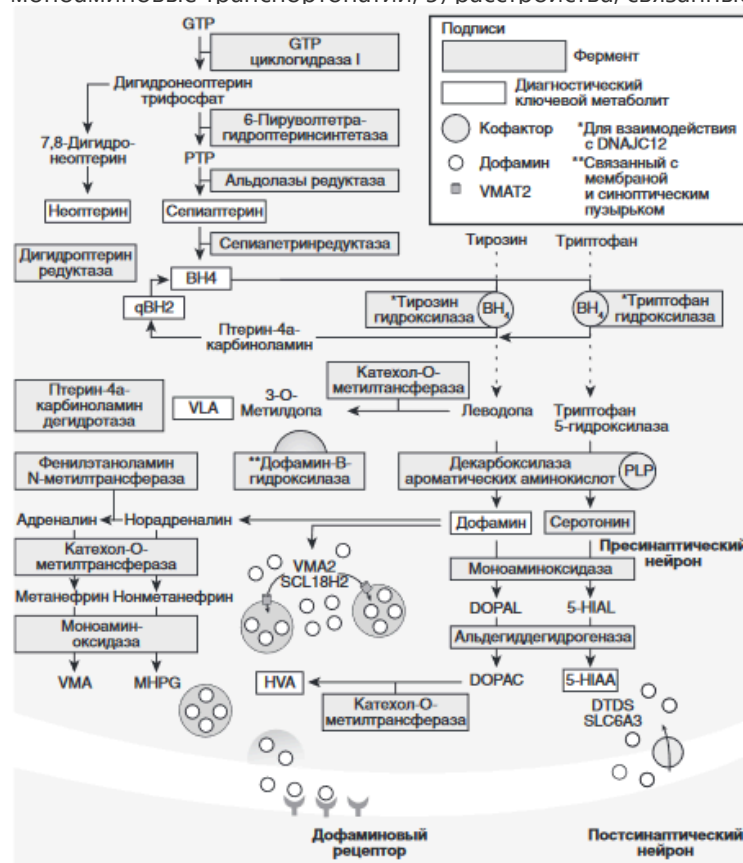


Рис. 9.1. Нейротрансмиттерный обмен, синтез, деградация биоптерина. 5-HIAA — 5-гидроксииндолуксусная кислота; 5-HIAL — 5-гидроксииндолацетальдегид; qBH2 — квиноноид дигидробиоптерин; BH4 — тетрагидробиоптерин; DHPR — дигидроптеринредуктаза; DOPAC — 3,4-дигидрофенилуксусная кислота; DOPAL — 3,4-дигидрофенилацетальдегид; DTDS — синдром нарушения транспорта дофамина; GTP — гуанозин-5'-трифосфат; HVA — гомованильная кислота; MHPG — 3-метокси-4-гидроксифенилгликоль; PLP — пиридоксал 5'-фосфат; PTP — 6-пируволатетрагидроптерин; VLA — ванилилмолочная кислота;

Таблица 9.1. Дефицит нейротрансмиттеров

Группа	Ферментативный дефект	Номер OMIM	Дефектный ген	Тип наследования
Нарушения синтеза биоптерина	SPR AD-GTPCHI AR-GTPCHI PTPS DHPR PCD	612716 233910 261640 261630 264070	SPR GCH1 GCH1 PTPS QDPR PCD	AP АД АД АД АД АД
Первичный дефект синтеза моноаминовых нейротрансмиттеров	TH AADC	605407 608643	TH AADC	АД АД
Моноаминовые транспортотипии	SLC6A3 (DTDS) SCL18A2 (VMAT2)	613135 ORPHA: 352649	SLC6A3 SCL18A2	АД АД
Нарушения распада моноаминов	MAO-A/MAO-B DBH	309850 609312	MAOA/MAOB DBH	XP АД
Дефектыко-шаперонов	DNAJC12	606060	DNAJC12	АД

**Примечание.** GTPCHI — гуанозинтрифосфатциклогидролаза I; PTPS — протеинтрифосфатаза; DHPR — дегидроптеридинредуктаза; PCD — птерин-4-альфакарбиноламиндегидратаза; TH — тирозингидроксилаза; AADC — декарбоксилаза ароматических аминокислот; SLC6A3 — дофаминовый транспортер; SCL18A2 — АТФ-зависимый транспортер моноаминов; MAO-A/MAO-B — моноаминоксидаза А и В; DBH — дофамин-бета-гидроксилаза; DNAJC12 — DnaJ белков теплового шока 12; AP — аутосомно-рецессивный тип наследования; АД — аутосомно-доминантный тип наследования; XP — X-сцепленный рецессивный тип наследования VMA — ванилилминдальная кислота; VMAT2 — моноаминовый транспорт в пузырьках 2-го типа (Adapted from Brennenstuhl H., Jung-Klawitter S., Assmann B., Opladen T. Inherited Disorders of Neurotransmitters: Classification and Practical Approaches for Diagnosis and Treatment // Neuropediatrics. 2019 Feb. Vol. 50(1). P. 2–14)

Клинический фенотип нейротрансмиттерных заболеваний основывается на наследственном дефиците дофамина. Выраженность клинических симптомов зависит от степени дефицита дофамина. Легкая форма дефицита тирозингидроксилазы может соответствовать клинической картине аутосомно-доминантной недостаточности гуанозинтрифосфатциклогидролазы I, которая обычно обозначается как «сегаваподобный фенотип» с суточными колебаниями симптомов и восстановлением двигательных нарушений после сна. У детей раннего возраста клиническая картина дефектов синтеза птеринов практически неотличима от тяжелой аутосомно-рецессивной недостаточности гуанозинтрифосфатциклогидролазы I. При дефиците дигидроптеринредуктазы патогномичным симптомом является обнаружение кальциатов в головном мозге. При дефиците дофамина, особенно в раннем возрасте, отмечается синдром паркинсонизма с прогрессирующей дистонией. Частым симптомом при данных заболеваниях являются окулогирные кризы, которые нередко трактуются как эпилептические приступы. При дефиците серотонина происходят нарушения регуляции серотонинергической активности, что приводит к развитию дистонических атак, психиатрических нарушений, диссомнии, вегетативной дисфункции (повышенная потливость, заложенность носа, колебания артериального давления и т.п.). При наличии данных симптомов необходимо предположить заболевание из этой группы болезней. Ниже рассмотрен ряд заболеваний из этой группы.

#### Глава 9. Нейротрансмиттерные расстройства у детей

Аутосомно-доминантная форма недостаточности гуанозинтрифосфатциклогидролазы I (болезнь Сегава, ДОФА-зависимая дистония)

##### История вопроса

M. Segawa с соавт. 1972 г. впервые подробно описали клиническую картину двух двоюродных сестер, у которых в возрасте 4 и 6,5 лет наблюдалось нарушение походки с дистонией. Симптомы были более легкими в утренние часы и усиливались к вечеру. Состояние обеих пациенток значительно улучшилось после лечения препаратом леводопой. На самом деле клинические данные Сегава не были первым описанием дофа-зависимой дистонии. В 1947 г. А. Бек с соавт. сообщили о 8,5-летней девочке, которая «заводила левую стопу при ходьбе» с последующим развитием генерализованной дистонии, тремора, маскообразного лица и затруднением походки. У ее дяди по отцовской линии были аналогичные проблемы с ходьбой с возраста 8 лет. Это было признано как «типичный случай деформирующей мышечной дистонии». Несколько лет спустя тот же пациент был повторно обследован Дж. У. Корнером. Он отметил, что симптоматика значительно улучшалась после назначения тригексифенидила. Эти наблюдения соответствуют дофа-зависимой дистонии. Термин «дофа-зависимая дистония» был предложен рядом авторов (Nygaard T. и др., 1988).

##### Эпидемиология

Дофа-зависимая дистония встречается во всем мире, распространенность в Англии и Японии оценивается в 0,5 на 1 млн. V. Dobričić в 2017 г. доложил, что распространенность дофа-зависимой дистонии, обусловленной недостаточностью гуанозинтрифосфатциклогидролазы I (GTPCHI), в Сербии составляет 2,96 на 1 млн.

##### Классификация

Существует три клинические формы заболевания: 1) классическая форма дофа-зависимой дистонии; 2) дофа-зависимая форма дистонии с паркинсонизмом; 3) ранний дебют атипичной формы дофа-зависимой дистонии.

##### Этиология

Генетически гетерогенное заболевание, имеющее аутосомно-доминантный тип наследования. Заболевание связано с мутациями гена GCHI, который кодирует фермент гуанозинтрифосфатциклогидролазу I.

##### Патогенез

При мутациях в гене GCHI нарушается синтез BH4, происходит снижение концентрации дофамина и серотонина и возникают основные проявления заболевания.

##### Клиническая картина

Клиническая картина аутосомно-доминантной формы недостаточности GTPCHI характеризуется широким спектром симптомов с преимущественной манифестацией в первую декаду жизни с возникновением дистонии нижних конечностей и постепенным прогрессированием до генерализованной дистонии. Обычно симптомы ухудшаются в



течение дня с быстрым улучшением симптоматики после сна. Дополнительными проявлениями являются симптомы паркинсонизма, тремор и брадикинезия. У многих пациентов отмечаются пирамидные симптомы в ногах (повышение сухожильных рефлексов, спастичность нижних конечностей, клонусы стопы), дистоническое прерывистое разгибание большого пальца стопы, напоминающее симптом Бабинского. После начала терапии препаратом леводопой гиперрефлексия исчезает, нормализуется мышечный тонус. Только у небольшой части пациентов наблюдается нарушение интеллектуального развития, в то время как психиатрические расстройства, такие как нарушения сна, тревожность, обсессивно-компульсивные симптомы, встречаются немного чаще. Есть описание в литературе, когда заболевание протекает под маской миоклонус-дистонии с хорошим ответом на леводопу. Встречаются формы с атипичным проявлением: от раннего младенческого до взрослого возраста. Ранние детские формы имитируют клиническую картину детского церебрального паралича. У взрослых возможны такие проявления болезни, как фокальная дистония и паркинсонизм.

#### Диагностика

При МРТ/КТ головного мозга без патологических изменений. Назначение низких доз леводопы в сочетании с ингибитором декарбоксилазы (карбидопа или бенсеразид) значительно улучшает двигательную функцию у пациентов с аутосомно-доминантной формой недостаточности GTPCH1, поэтому пробную терапию препаратом леводопы показано применять как диагностический тест. Концентрации гомованилиновой кислоты (ГВК), 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-HIAA), биоптерина и неоптерина снижены в спинномозговой жидкости. Всем пациентам проводится ДНК-диагностика гена GCH1.

Для подтверждения диагноза ВН4-дефицитных форм ГАУ у лиц с гиперфенилаланинемией и без гиперфенилаланинемии необходимо провести исследование птеринов мочи, сыворотки крови и спинномозговой жидкости (табл. 9.2).

**Таблица 9.2.** Диагностические уровни фенилаланина и птеринов в крови, моче и спинномозговой жидкости (Blau N. и др., 2014)

Показатели	Phe (К)	Neo (К, М)	Bio (К, М)	Pri (К, М)	Neo (СМЖ)	Bio (СМЖ)	5HIAA (СМЖ)	HVA (СМЖ)	5MTHF (СМЖ)	Ферментативная активность DHPR (К)
AdGTPC	n	n	n	n	↓	↓	n/↓	↓	n	n
ArGTPC	↑	↓	↓	n	↓	↓	↓	↓	n	n
PTPS	↑	↑	↓	n	↑	↓	↓	↓	n	n
SR	n	n	n	n	n	↑	↓	↓	n	n
PCD	↑	↑	n/↓	↑	n	n	n	n	n	n
DHPR	↑	n	↑	n	n	↑	↓	↓	n/↓	↓

Глава 9. Нейротрансмиттерные расстройства у детей

**Примечание.** AdGTPCH — аутосомно-доминантный дефицит гуанозинтрифосфатциклогидролазы I; ArGTPCH — аутосомно-рецессивный дефицит гуанозинтрифосфатциклогидролазы I; PTPS — 6-пирувоилтетра-дигидроптеринсинтаза; SR — сепиаптеринредуктаза; PCD — птерин-4-альфакарбиноламиндегидратаза; DHPR — дигидроптеридинредуктаза; Phe — фенилаланин; Neo — неоптерин; Bio — биоптерин; Pri — примаптерин; 5HIAA — 5-гидроксииндолуксусная кислота; HVA — гомованилиновая кислота; 5MTHF — 5-метилтетрагидрофолат; К — кровь; М — моча; СМЖ — спинномозговая жидкость.

#### Лечение

Рекомендуемая начальная доза леводопы: дети в возрасте до 6 лет — 1–10 мг/кг леводопы ежедневно, вводят в несколько приемов; дети в возрасте ≥6 лет — 25–50 мг леводопы 1–3 раза в день; взрослые — 50 мг леводопы 1–3 раза в день, пожизненно. Дозу препарата следует повышать крайне медленно и постепенно. Улучшение симптоматики, как правило, возникает сразу или в течение нескольких дней после начала приема леводопы. Купирование симптоматики обычно наступает в течение от нескольких дней до нескольких месяцев от инициации терапии. Почти полное купирование симптомов у взрослых обычно достигается при применении <300–400 мг/день леводопы. В некоторых случаях в начале терапии леводопой могут возникать дискинезии. Они исчезают после снижения дозы препарата и не появляются снова при постепенном увеличении дозы.

#### Профилактика

Возможно проведение пренатальной ДНК-диагностики, если генотип пробанда известен.

#### Прогноз

Аутосомно-доминантная форма заболевания при своевременной диагностике имеет благоприятный прогноз с полным регрессом проявлений на фоне проводимого лечения. При позднем начале терапии, после развития патологических поз, контрактур и деформаций, прием леводопы не приводит к обратному развитию указанных симптомов, но останавливает прогрессирование заболевания.

Глава 9. Нейротрансмиттерные расстройства у детей

Аутосомно-рецессивная форма недостаточности гуанозинтрифосфатциклогидролазы I

#### Эпидемиология

Недостаточность фермента гуанозинтрифосфатциклогидролазы I (GTPCH) относится к числу редких заболеваний. В России ВН4-дефицитные гиперфенилаланинемии составляют 1–3% случаев, выявленных в ходе неонатального скрининга.

#### Этиология

Генетическое заболевание, имеющее аутосомно-рецессивный тип наследования. Заболевание связано с мутациями гена GCH1, который кодирует фермент гуанозинтрифосфатциклогидролазу I. Фермент контролируется геном GCH1, локализованным на длинном плече хромосомы 14, в регионе 14q22.2.

#### Патогенез

ВН4-дефицитная гиперфенилаланинемия обусловлена недостаточностью GTPCH, которая функционирует на начальных этапах синтеза ВН4, преобразуя гуанозин-5'-трифосфат в дигидронеоптеринтрифосфат. Недостаточность фермента гуанозинтрифосфатциклогидролазы I приводит к «злокачественной гиперфенилаланинемии», нарушению работы нейротрансмиттеров в результате снижения уровня тетрагидробиоптерина.

#### Клиническая картина

В неонатальном периоде у таких пациентов отмечаются слабое сосание, хаотичные движения конечностей, симптомокомплекс «вялого» ребенка. У таких детей при рождении нередко отмечается низкая масса тела. Средний возраст появления первых клинических симптомов 5–6 мес. Клинически заболевание характеризуется гиперфенилаланинемией, дефицитом нейротрансмиттеров дофамина и серотонина, прогрессирующими интеллектуальными и двигательными нарушениями. Основными клиническими симптомами являются: задержка психомоторного развития, нарушение мышечного тонуса, эпилептические приступы, повышенная сонливость или раздражительность, гиперкинетические расстройства, нарушение терморегуляции, повышенное слюноотделение и нарушение глотания. Характерна флуктуация клинических симптомов в течение дня с улучшением состояния после

сна, а также отсутствие положительной клинической динамики на ограничение поступления фенилаланина с пищей и на фоне адекватного снижения уровня ФА крови.

#### Диагностика

Обычно диагноз устанавливают по повышенному уровню фенилаланина в крови при проведении неонатального скрининга. Уровень фенилаланина в плазме крови  $> 120$  ммоль/л является главным лабораторным признаком классической формы аутосомно-рецессивной формы недостаточности гуанозинтрифосфатциклогидролазы I. Диагноз подтверждают на основании низкого содержания птеринов в моче и низкого содержания метаболитов нейромедиаторов и птеринов в ликворе (см. табл. 9.2). У части пациентов с дефектами гена GCHI при рождении содержание фенилаланина в крови может быть нормальным (такие случаи не будут выявлены при неонатальном скрининге), но позднее концентрация фенилаланина периодически может повышаться.

#### Лечение

Пациентам назначают диетотерапию с ограничением пищевого фенилаланина или синтетический аналог BH4 — сапроптерина дигидрохлорид, который используется в комплексе с диетотерапией или без нее, а также симптоматическая медикаментозная терапия. Начальная доза сапроптерина дигидрохлорида у больных с недостаточностью BH4, обусловленная мутациями гена GCHI, составляет от 2 до 5 мг/кг в сутки. Доза может быть увеличена до 10 мг/кг в сутки. Для достижения оптимального терапевтического эффекта суточная доза препарата может быть разделена на 2 или 3 приема в течение дня. В комплекс лечения также входят препараты леводопы (5–10 мг/кг в сутки) в сочетании с карбидопой (1–1,5 мг/кг в сутки), 5-гидрокситриптофан (5–10 мг/кг в сутки). Дозы препаратов назначают индивидуально. Уровень пролактина можно считать адекватным маркером дофаминовой недостаточности в гипоталамусе, других биохимических маркеров заболевания нет.

#### Профилактика

Возможно проведение пренатальной ДНК-диагностики, если генотип пробанда известен.

#### Прогноз

Рецессивные формы болезни Сегавы, как правило, имеют более серьезный прогноз по сравнению с аутосомно-доминантной формой заболевания.

#### Глава 9. Нейротрансмиттерные расстройства у детей

##### Сепиаптеринредуктазная недостаточность

#### История вопроса

L. Vonafe и соавт. в 2001 г. впервые описали клиническую картину двух пациентов с задержкой психомоторного развития, прогрессирующей дистонией и выраженным дефицитом дофамина и серотонина, низким уровнем гомованилиновой кислоты и 5-гидроксииндолуксусной кислоты и высоким уровнем биоптерина и дигидробиоптерина в спинномозговой жидкости. У пациентов не наблюдалось нарушения биоптеринового обмена в моче и гиперфенилаланинемии. При исследовании культуры кожных фибробластов было обнаружено снижение активности фермента сепиаптеринредуктазы. Сепиаптеринредуктаза — фермент, который катализирует заключительную стадию биосинтеза тетрагидробиопетрина (BH4).

#### Эпидемиология

Сепиаптеринредуктазная недостаточность — очень редкое заболевание. В научной литературе имеются описания примерно 30 случаев этой болезни.

#### Этиология

Аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями гена сепиаптеринредуктазы (SPR). Ген SPR картирован на хромосоме 2p. Разнообразные мутации были описаны в гене SPR, наиболее распространенными являются такие, как сайт сплайсинга и мутации R150G и K251X.

#### Патогенез

Ген SPR кодирует работу фермента сепиаптеринредуктазы. Мутации в гене вызывают дефицит сепиаптеринредуктазы. Этот фермент участвует в синтезе BH4, отвечающего за нейротрансмиттерный обмен. При уменьшении концентрации BH4 в головном мозге значительно снижается синтез дофамина и серотонина, что приводит к двигательным и психиатрическим нарушениям.

#### Клиническая картина

Клинический фенотип недостаточности сепиаптеринредуктазы достаточно разнообразен: от выраженных двигательных и когнитивных нарушений до минимальных проявлений. У большинства пациентов наблюдаются такие клинические симптомы, как задержка двигательного и речевого развития, мышечная гипотония, прогрессирующая дистония, окулогирные кризы. Все симптомы имеют суточные колебания: лучше после сна и хуже вечером. Другими клиническими симптомами являются признаки паркинсонизма (тремор, брадикинезия, маскообразное лицо, мышечная ригидность), повышение мышечного тонуса в конечностях, сухожильная гиперрефлексия, умственная отсталость, психические и/или поведенческие нарушения, вегетативная дисфункция и нарушения сна (повышенная сонливость, трудности при засыпании, частые пробуждения). При ранней манифестации сепиаптеринредуктазной недостаточности отмечается туловищная гипотония, задержка психомоторного развития с выраженными психиатрическими расстройствами, такими как повышенная возбудимость и нарушения поведения. Дефицит гормона роста и эпизоды гипогликемии связаны со снижением уровня дофамина.

#### Диагностика

Диагноз устанавливают на основании определения уровня метаболитов нейромедиаторов в спинномозговой жидкости. В ликворе у пациентов наблюдаются снижение гомованилиновой, 5-индолуксусной кислот и повышение уровня биоптерина (см. табл. 9.2). Новым маркером считается повышение экскреции сепиаптерина с мочой. Всем пациентам проводится ДНК-диагностика.

#### Лечение

Назначение препаратов леводопы, карбидопы, 5-гидрокситриптофана значительно улучшает клиническую картину заболевания. BH4-терапия неэффективна, так как BH4 не проникает через гематоэнцефалический барьер.

#### Профилактика

Проводится ДНК-диагностика с последующей медико-генетической консультацией отягощенной семьи.

#### Прогноз

Прогноз по заболеванию зависит от времени установления диагноза и назначения терапии.

#### Глава 9. Нейротрансмиттерные расстройства у детей

##### Нарушения декарбоксилирования L-ароматических кислот

Нарушения декарбоксилирования L-ароматических кислот (AADCD) — редкое врожденное аутосомно-рецессивное заболевание из группы нарушений нейротрансмиттерного обмена, обусловленное мутациями гена DDC, что приводит к снижению активности фермента декарбоксилазы ароматической L-аминокислоты (ADC).

#### История вопроса

Впервые K. Hyland и P.T. Clayton в 1990 г. описали монозиготных близнецов мужского пола, рожденных от близкородственного брака, у которых с двух месяцев отмечались тяжелая мышечная гипотония, окулогирные кризы,



хореоатетодные движения, цианоз, ортостатическая гипотензия, нарушение терморегуляции, повышена концентрация гомованильновой кислоты и 5-гидроксииндолуксусной кислоты в спинномозговой жидкости.

#### **Эпидемиология**

С момента постановки первого диагноза в 1990 г. было описано более 100 случаев или серий случаев AADC. Болезнь чаще выявляется в азиатских странах (особенно в Тайване, Японии, на юге Китая), по всей видимости, из-за «эффекта основателя». Наиболее частый патогенный вариант в этих популяциях — IVS6 +4A>T.

#### **Этиология**

Аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями гена DDC. Ген DDC картирован на хромосоме 7 (7p12.1-p12.3) и состоит из 15 экзонов.

#### **Патогенез**

Основной биохимический патогенез заболевания заключается в нарушении синтеза моноаминовых нейротрансмиттеров. Мутации гена DDC приводят к недостаточности декарбоксилазы ароматических аминокислот, которая отвечает за синтез двух моноаминных нейротрансмиттеров (дофамина и серотонина) и является предшественником норадреналина и адреналина. В результате нарушения синтеза дофамина и серотонина в организме накапливается биологический маркер 3-О-метилдопа (3-OMD).

#### **Клиническая картина**

Клинический фенотип заболевания напрямую связан с его патогенезом. Основные клинические проявления в зависимости от возраста появления первых клинических симптомов представлены в табл. 9.3. Дебют заболевания чаще приходится на ранний детский возраст, в среднем на 2,7 мес. Клинически заболевание характеризуется двигательными нарушениями (окулогирными кризами, дистонией, хореей, гипокинезией, изменением мышечного тонуса по пластическому типу, брадикинезией), расстройствами поведения (раздражительность, чрезмерный плач, дисфория), вегетативными нарушениями (птоз, миоз, нарушения терморегуляции, приступообразное избыточное потоотделение, заложенность носа и ортостатическая гипотензия), нарушениями сердечного ритма, желудочно-кишечными расстройствами (диарея, запор, гастроэзофагеальный рефлюкс), гиперсаливацией. У многих пациентов наблюдается задержка интеллектуального развития, но не настолько выраженная по сравнению с задержкой двигательного развития. Примерно у трети пациентов по мере прогрессирования болезни присоединяются эпилептические приступы с характерными эпилептическими изменениями при компьютерной электроэнцефалографии, однако случаи развития тяжелой эпилепсии достаточно редки. Очень редко заболевание может протекать под маской аутистических расстройств. Иногда наблюдаются нарушения сна (бессонница, гиперсомния, синдром обструктивного апноэ во сне), дефицит гормона роста, гиперпролактинемия (рис. 9.2). Эпизоды гипогликемии наблюдаются в первые 5 лет жизни, часто во время интеркуррентных инфекций. Могут отмечаться улучшение самочувствия после сна, флуктуации в течение дня. Тяжесть течения заболевания варьирует от легкого до крайне тяжелого.



Рис. 9.2. Пациентка П.Р., 7 лет. Окулогирный криз

#### Диагностика

Лабораторная диагностика определяет концентрации 3-О-метилдопа в пятне высушенной крови, а также повышенное соотношение в моче ванилилмолочной к ванилилминдальной кислоте, которые достоверно различаются у пациентов и в контроле. Всем пациентам проводится молекулярно-генетическая диагностика для окончательного подтверждения диагноза. Скрининговым маркером заболевания является повышенный уровень 3-О-метилдопы в крови и моче, изменение соотношения ванилилминдальной и ванилилмолочной кислот в моче. Подтверждение диагноза проводится с помощью молекулярно-генетического анализа гена DDC. Все данные методики доступны на территории РФ.

#### Лечение

Для лечения заболевания применяются пиридоксинпиридоксаль-5-фосфатагонисты дофаминовых рецепторов (бромкриптин, перголид, прамипексол, ротиготин, ропинирол), ингибиторы моноаминооксидазы (селегелин). Дополнительно могут использоваться антихолинергические препараты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, фолиевая кислота, леводопа с/без карбидопы, 5-гидрокситриптофан, бензодиазепины, мелатонин (рис. 9.3). Рекомендовано избегать назначения антагонистов дофаминовых рецепторов (нейролептики, метоклопрамид и т.д.), антагонистов серотониновых рецепторов пациентам с AADCd.

В настоящее время в Европе зарегистрирован рекомбинантный генозаместительный препарат эладокаген экзупарвовек (Апстаза<sup>®</sup>) на основании аденовирусного вектора 2-го типа, несущего нормальную копию DDC. В ходе клинических исследований данная терапия показала хорошие результаты. Для варианта с.714+4A>T разрабатывается терапия антисмысловыми олигонуклеотидами.

#### Профилактика

Возможно проведение пренатальной диагностики.

#### Прогноз

Прогноз зависит от формы болезни, времени установления диагноза и назначения терапии.



Рис. 9.3. Схема лечения пациентов AADCd



Рис. 9.3. Окончание  
Таблица 9.3. Клинические симптомы у пациентов с AADC (Wassenberg T. et al. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2017)  
Глава 9. Нейротрансмиссивные расстройства у детей

Клинические симптомы		Периоды				
		неонатальный	младенческий	детский	подростковый	взрослый
Мышечный тонус	Симптомокомплекс «вялого ребенка»	+	++			
	Гипотония (туловищная)	+	++	++	++	++
	Плохое удержание головы	+	+	+	+	+

	Гипертония конечностей	+	+	+	+	+
Двигательные расстройства	Дискинезия (гиперкинезия, хорей, атетоз)	±	+	+	+	+
	Дистония	—	++	++	++	++
	Окулогирные кризы	±	++	++	++	++
	Гипокинезия/брадикинезия	±	++	++	++	++
	Миоклонус	±	±	±	±	±
	Тремор	±	±	±	±	±
Задержка психомоторного развития	Задержка двигательного развития	±	++	++	++	++
	Задержка интеллектуального развития		±	+	+	+
	Задержка речевого развития		±	+	+	+
Поведенческие нарушения	Повышенная возбудимость	++	++	+	+	+
	Аутистические расстройства			±	±	±
	Дисфория/смена настроения	±	±	±	±	±
	Чрезмерный крик	+	++	+	—	—
Нарушение сна	Инсомния/гиперсомния		+	+	+	+
Другие	Эпилептические приступы	—	±	±	±	±
	Повышенная утомляемость	±	±	±	±	±
	Суточная флуктуация симптомов		±	±	±	±
	Дизартрия			±	±	±
	Слабый зрительный контакт		+	+	+	+
	Повышенный стартл-рефлекс	±	±	±	±	±
Вегетативные нарушения	Полуптоз/птоз	+	+	+	+	+
	Миоз	±	±	±	±	±
	Заложенность носа	—	+	+	±	±
	Слюнотечение	—	+	+	±	±
	Стридор	±	±	±	±	±
	Повышенное потоотделение	—	+	+	+	+
	Нестабильность температуры	+	+	+	+	+
	Ортостатическая гипотензия	—	—	±	+	+
	Брадикардия	±	±	±	±	±
	Нарушения ритма сердца	±	±	±	±	
Гастроэнтерологические	Диарея	±	+	+	+	±
	Запоры	±	+	+	+	±
Метаболические/эндокринные Общие	Гипогликемии	±	±	±	—	—
	Гиперпролактинемия	±	±	±	±	±
	Нарушения глотания	+	+	+	+	+
	Гастроэзофагеальный рефлюкс	+	+	+	±	±
	Неспецифические гастроэнтерологические симптомы	+	++	+	+	+
	Задержка физического развития	±	+	+	+	
	Контрактуры конечностей	—	—	—	±	±
	Маленькие кисти и стопы	±	±	±	±	±

## Глава 9. Нейротрансмиттерные расстройства у детей

## Список литературы

1. Клинические рекомендации. Классическая фенилкетонурия и другие виды гиперфенилаланинемии. 2020.
2. Abeling N.G., Duran M., Bakker H.D. et al. Sepiapterin reductase deficiency an autosomal recessive DOPA-responsive dystonia // Mol. Genet. Metab. 2006 Sep-Oct. Vol. 89, N 1–2. P. 116–120. doi: 10.1016/j.ymgme.2006.03.010. Epub 2006 May 2.
3. Arrabal L., Teresa L., Sanchez-Alcudia R. et al. Genotype-phenotype correlations in sepiapterin reductase deficiency. A splicing defect accounts for a new phenotypic variant // Neurogenetics. 2011 Aug. Vol. 12, N 3. P. 183–191. doi: 10.1007/s10048-011-0279-4. Epub 2011 Mar 24.

4. Blau N., Bonafe L., Thony B. Tetrahydrobiopterin deficiencies without hyperphenylalaninemia: diagnosis and genetics of dopa-responsive dystonia and sepiapterin reductase deficiency // *Mol. Genet. Metab.* 2001 Sep-Oct. Vol. 74, N 1–2. P. 172–85. doi: 10.1006/mgme.2001.3213.
5. Carducci C., Santagata S., Friedman J. et al. Urine sepiapterin excretion as a new diagnostic marker for sepiapterin reductase deficiency // *Mol. Genet. Metab.* 2015. Vol. 115, N 4. P. 157–160.
6. Chien Y.-H., Lee N.-C., Tseng S.-H. et al. Efficacy and safety of AAV2 gene therapy in children with aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: an open-label, phase 1/2 trial // *Lancet Child Adolesc Health.* 2017. Vol. 1. P. 265–273.
7. Civallero G., Kubaski F., Pereira D. et al. Biochemical diagnosis of aromatic-L-amino acid decarboxylase deficiency (AADCD) by assay of AADC activity in plasma using liquid chromatography/tandem mass spectrometry // *Mol. Genet. Metab. Rep.* 2022. Vol. 32. P. 100888. doi: 10.1016/j.ymgmr.2022.100888.
8. Echenne B., Roubertie A., Assmann B. et al. Sepiapterin reductase deficiency: clinical presentation and evaluation of long-term therapy // *Pediatr Neurol.* 2006 Nov. Vol. 35, N 5. P. 308–313. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2006.05.006.
9. Himmelreich N., Montioli R., Bertoldi M. et al. Aromatic amino acid decarboxylase deficiency: molecular and metabolic basis and therapeutic outlook // *Mol. Genet. Metab.* 2019. Vol. 127. P. 12–22. doi: 10.1016/j.ymgme.2019.03.009.
10. Hoffmann G.F., Assmann B., Brautigam C. et al. Tyrosine hydroxylase deficiency causes progressive encephalopathy and dopa-nonresponsive dystonia // *Ann. Neurol.* 2003. Vol. 54 Suppl 6. P. 56–65.
1. Kojima K., Nakajima T., Taga N. et al. Gene therapy improves motor and mental function of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency // *Brain.* 2019. Vol. 142, Pt 32. P. 322–333.
2. Lee H.-F., Tsai C.-R., Chi C.-S. et al. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency in Taiwan // *Eur. J. Paediatr Neurol.* 2009. Vol. 13, N 2. P. 135–40.
3. Longo N. Disorders of biopterin metabolism // *J. Inherit. Metab. Dis.* 2009 Jun. Vol. 32, N 3. P. 333–342. doi: 10.1007/s10545-009-1067-2. Epub 2009 Feb 9. Erratum In: *J. Inherit. Metab. Dis.* 2009 Jun. Vol. 32, N 3. P. 457.
4. Neville B.G., Parascandolo R., Farrugia R., Felice A. Sepiapterin reductase deficiency: a congenital dopa-responsive motor and cognitive disorder // *Brain.* 2005 Oct. Vol. 128, Pt 10. P. 2291–2296. doi: 10.1093/brain/awh603. Epub 2005 Jul 27.
5. Opladen T., López-Laso E., Cortès-Saladelafont E. et al. Consensus guideline for the diagnosis and treatment of tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies // *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2020 May. Vol. 15, N 1. P. 126. doi: 10.1186/13023-020-01379-8. PMC 7251883. PMID 32456656.
6. Pearson T.S., Gilbert L., Opladen T. et al. AADC deficiency from infancy to adulthood: Symptoms and developmental outcome in an international cohort of 63 patients // *J. Inherit. Metab. Dis.* 2020. Vol. 43. P. 1121–1130.
7. Tsai C.-R., Lee H.-F., Chi C.-S. et al. Antisense oligonucleotides modulate dopa decarboxylase function in aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency // *Hum. Mutat.* 2018. Vol. 39, N 12. P. 2072–2082.
8. Verbeek M.M., Willemsen M.A.P., Wevers R.A. et al. Two Greek siblings with sepiapterin reductase deficiency // *Mol. Genet. Metab.* 2008 Aug. Vol. 94, N 4. P. 403–409. doi: 10.1016/j.ymgme.2008.04.003. Epub 2008 May 27.
9. Wassenberg T., Molero-Luis M., Jeltsch K. et al. Consensus guideline for the diagnosis and treatment of aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency // *Orphanet J. Rare Dis.* 2017. Vol. 12. P. 12.
10. Weissbach A., Pauly M.G., Herzog R. et al. Relationship of Genotype, Phenotype, and Treatment in Dopa-Responsive Dystonia. 2022 Feb.
1. Zorzi G., Redweik U., Trippe H. et al. Detection of sepiapterin in CSF of patients with sepiapterin reductase deficiency // *Mol. Genet. Metab.* 2002 Feb. Vol. 75, N 2. P. 174–177. doi: 10.1006/mgme.2001.3273.

Глава 10. Скрининговые диагностические тесты при наследственных нейрометаболических заболеваниях  
 Диагностика нейрометаболических заболеваний — во многих случаях довольно сложный и многоступенчатый процесс. Порой врачу-клиницисту достаточно сложно сориентироваться, в каком направлении необходимо начать диагностический поиск. Иногда точный диагноз удается установить только спустя несколько лет после начала болезни.

Одним из подходов раннего выявления заболеваний является массовый скрининг новорожденных. В Российской Федерации программа неонатального скрининга с 2023 года включает 36 нозологических форм и групп болезней, что позволяет выявить данные заболевания на ранних этапах и назначить своевременное патогенетическое лечение. Диагностика других наследственных заболеваний затруднена как в силу редкости отдельных нозологических единиц, так и в связи с выраженным клиническим полиморфизмом, наличием разного возраста дебюта одного и того же заболевания, схожестью клинических симптомов с часто встречающейся патологией (перинатальное поражение нервной системы, гепатиты, инфекционные заболевания и другие) и низкой настороженностью врачей. Проведение так называемого селективного скрининга (выявление заболеваний среди пациентов группы риска) позволяет во многих случаях установить диагноз после появления первых клинических симптомов болезни и начать необходимую терапию.

Для большинства заболеваний путь к диагнозу начинается с анализа основных клинических симптомов и проведения рутинных биохимических тестов. При ряде болезней, таких как лизосомные и пероксисомные заболевания, диагноз может быть установлен с «первого взгляда» в связи с фенотипическими особенностями. Мукополисахаридозы, синдром Целлвегера, синдром Смита–Лемли–Опица и др. относятся к так называемым портретным диагнозам, и пациент сразу может быть отправлен в специализированную генетическую лабораторию для проведения ферментной и/или ДНК-диагностики. У пациентов с подозрением на другие нейрометаболические заболевания на первом этапе должны быть проведены стандартные лабораторные исследования: клинический анализ крови (следует обращать внимание на снижение тромбоцитов и других клеток крови, наличие вакуолизированных лейкоцитов); биохимическое исследование крови (особое внимание следует обратить на уровень глюкозы, печеночные ферменты, кислотно-щелочное состояние в крови, повышение уровня альфа-фетопротеина, снижение церулоплазмина). На основании полученных результатов возможно сузить диагностический поиск и предположить, к какой группе метаболических заболеваний относятся данные расстройства, а затем требуется проведение специальных лабораторных (биохимических и/или молекулярно-генетических) исследований.

К настоящему времени для улучшения диагностики этой группы болезней возможно применение следующих подходов:

- исследование специфических метаболитов и/или биомаркеров;
- проведение ферментной диагностики;
- выполнение молекулярно-генетических исследований.

Глава 10. Скрининговые диагностические тесты при наследственных нейрометаболических заболеваниях

Исследование специфических метаболитов и/или биомаркеров

Биомаркеры (БМ) — биологические молекулы, различные по своей структуре и свойствам, от простых метаболитов до сложных макромолекул, отражающие биологический процесс, связанный с клиническими проявлениями заболевания. Поиску новых БМ и их применению в клинической практике в последнее время уделяется большое внимание.

**Биомаркеры при митохондриальных болезнях**

Митохондриальные болезни клинически и генетически очень гетерогенны, и довольно сложно выбрать, каких пациентов следует обследовать для исключения этой патологии. Поэтому поиску информативного БМ при митохондриальных болезнях уделяется большое внимание. В настоящее время активно изучаются два БМ — фактор роста фибробластов 21 (FGF-21) и ростовой фактор дифференцировки 15 (GDF-15). В ряде работ было показано увеличение концентрации FGF-21 у пациентов с митохондриальной патологией с преимущественным вовлечением в патологический процесс мышечной системы, но также он может повышаться при различных заболеваниях, протекающих с поражением печени. GDF-15 более чувствителен и является важным индикатором наличия заболевания из данной группы с любым спектром клинических симптомов, и, возможно, его уровень коррелирует с тяжестью заболевания. Тем не менее необходимы дальнейшие исследования для изучения роли данных БМ, оценки их чувствительности и специфичности, а также поиск более информативных БМ. Возможно, что в связи с разнообразием патогенетических механизмов митохондриальных болезней только комплексный анализ множества метаболитов и белков позволит приблизиться к «идеальному» диагностическому маркеру для этой группы болезней.

#### Биомаркеры при лизосомных болезнях накопления

Молекулярные механизмы этиопатогенеза большинства лизосомных болезней накопления (ЛБН) сходны. Все они обусловлены мутациями генов, контролирующих процесс внутрилизосомного гидролиза макромолекул. Мутации соответствующих генов могут нарушать синтез, созревание или транспорт самих лизосомных ферментов, белков-активаторов или белков, контролирующих транспорт субстратов, подлежащих гидролизу. В случае ЛБН накапливаемые метаболиты или белки, секретируемые клетками накопления, могут являться потенциальными БМ. К ним относится ряд гликофинголипидов, которые активно изучаются. Также описан целый ряд ферментов, активность которых изменяется, или белков, концентрация которых повышается при ЛБН, таких, как хитотриозидаза, дипептидилпептидаза-4, LAMP1. Примерами хорошо изученных форм ЛБН с наибольшим числом БМ являются болезнь Гоше, болезнь Фабри, мукополисахаридозы и болезнь Ниманна–Пика тип С (табл. 10.1).

Таблица 10.1. Биомаркеры при лизосомных болезнях накопления

Тест/метод	Преимущества	Ограничения
Определение оксистеролов (холестан-3β, 5β, 6β-триола и 7-кетохолестерина) в плазме крови/высокоэффективная жидкостная хроматография — масс-спектрометрия или газовая хроматография — масс-спектрометрия	Повышен у большинства пациентов с НПС. Минимально инвазивный. Маленький объем замороженной плазмы или сыворотки крови. Быстрый (выполняется в течение нескольких дней). Анализ большого количества проб. Дешевле, чем филипиновый тест	Неспецифичен — 7 холестеран-3β, 5β, 6β-триол и 7-кетохолестерин повышены и при других заболеваниях (НП А/В, дефицит кислой липазы, церебросухожильный ксантоматоз, неонатальный холестаз). Возможны ложноположительные результаты при нарушении хранения и транспортировки проб. Ограниченные данные об уровне в плазме у гетерозиготных носителей. Невозможно выполнить в пятне высушенной крови
Метаболиты желчных кислот мочи/высокоэффективная жидкостная хроматография — масс-спектрометрия или газовая хроматография — масс-спектрометрия	Неинвазивный или минимально инвазивный. Обладает высокой дифференциально-диагностической силой. Простая процедура пробоподготовки	Повышен при НП А/В. Возможен при других заболеваниях. Опыт применения в клинических лабораториях все еще ограничен.
Лизосфинголипиды/высокоэффективная жидкостная хроматография — масс-спектрометрия в пятнах высушенной крови/плазме крови	Неинвазивный или минимально инвазивный. Обладает высокой дифференциально-диагностической силой для разных форм ЛБН	Опыт применения в клинических лабораториях все еще ограничен
Хитотриозидаза/флюориметрический метод	Неинвазивный или минимально инвазивный. Значительно повышена активность у большинства пациентов с БГ (в 100–1000 раз). Может повышаться и при других ЛБН (в 10–20 раз). Возможно определение в пятнах высушенной крови	Возможно повышение при других ЛБН, а также ненаследственных заболеваниях. Наличие дупликации гена в 10% случаев делает тест неинформативным

#### Глава 10. Скрининговые диагностические тесты при наследственных нейрометаболических заболеваниях

##### Хитотриозидаза

Одним из первых БМ, открытых при болезни Гоше (БГ), был фермент хитотриозидаза (ХТ). Активность ХТ в плазме крови у пациентов с БГ более чем в 1000 раз превышает нормальные значения. ХТ человека — фермент макрофагов — наряду с хитиназами растений, грибов, вирусов и простейших является одним из представителей семейства гликозидгидролаз, объединенных особенностями молекулярной структуры. Функцию ХТ у человека связывают с защитой от внешних патогенов, содержащих хитин. Источником фермента в сыворотке крови пациентов с БГ являются активированные макрофаги, перегруженные гликозилцерамидами. Отмечена определенная корреляция между тяжестью клинических проявлений и уровнем ХТ. Интерпретация значений активности ХТ осложняется наличием 24-пн дупликации гена ХТ, что приводит в гомозиготном состоянии к полному отсутствию ферментативной активности. Этот аллель является довольно частым практически во всех популяциях, и примерно один из 20 человек, включая пациентов с БГ, является гомозиготой по этому варианту гена. С точки зрения специфичности теста следует отметить, что повышение активности ХТ наблюдается и при других ЛБН (болезнь Ниманна–Пика тип С, болезнь Ниманна–Пика тип А/В, ганглиозидозы), а также отмечено его повышение при саркоидозе, артрите, рассеянном склерозе, талассемии, малярии и атеросклерозе. Но в отличие от всех других заболеваний, повышение его в 100–1000 раз наблюдается только при БГ.

##### Оксистеролы

Одной из интересных групп соединений, которые активно изучаются в качестве потенциальных БМ, являются производные холестерина – оксистеролы, которые образуются при окислении холестерина неферментативным путем или при участии ферментов, относящихся к микросомальному цитохрому P450. Значительный интерес представляют

два метаболита: холестан-3 $\beta$ , 5 $\beta$ , 6 $\beta$ -триол (С-триол) и 7-кетохолестерин (7КХ). Повышение этих метаболитов обнаруживают в крови пациентов с болезнью Ниманна–Пика тип С, в то же время умеренное повышение наблюдается у гетерозиготных носителей этого заболевания.

Оба маркера — С-триол и 7-КХ — повышаются и при других заболеваниях: при болезни Ниманна–Пика тип А/В, дефиците кислой липазы и церебросухожильном ксантоматозе. Также повышение оксистеролов должно интерпретироваться с осторожностью у новорожденных с синдромом холестаза.

#### **Лизосфинголипиды**

Лизосфинголипиды — это сфинголипиды, у которых отсутствует N-ацильная группа. Лизосфинголипиды считаются «токсическими» метаболитами, играющими важную роль в патофизиологии ЛБН. При ряде ЛБН показано повышение концентрации определенных лизосфинголипидов в плазме крови/пятнах высушенной крови: глоботриазилсфингозина (lyso-Gb3) при болезни Фабри, гликоксфингозина (lyso-GL-1) при БГ, галактозилсфингозина при болезни Краббе и лизосфингомиелина при болезни Ниманна–Пика типов А, В, С. В настоящее время измерение лизосфинголипидов проводится с помощью жидкостной хроматографии tandemной масс-спектрометрии. Также уровень производного лизосфингомиелина, известного как лизосфингомиелин 509 (lysoSM-509), значительно повышен при болезни Ниманна–Пика тип С и более значительно повышен при болезни Ниманна–Пика тип А/В. Требуются дальнейшие клинические исследования для изучения уровня лизосфинголипидов при различных ЛБН. Значительным преимуществом применения данного метода считается одновременный скрининг на несколько сфинголипидов и нейролипидозов.

#### **Метаболиты желчных кислот**

Высокие концентрации в моче С<sub>24</sub> желчной кислоты (3 $\beta$ -сульфокси-7 $\beta$ -N-ацетилглюкозаамирил-5-холевой кислоты) и ее глициновых и тауриновых конъюгатов наблюдаются у пациентов с болезнью Ниманна–Пика тип С.

Было предположено, что нарушение распределения холестерина у пациентов с болезнью Ниманна–Пика тип С может приводить к использованию различных путей синтеза желчных кислот по сравнению со здоровыми людьми. Активные исследования, проведенные в двух независимых лабораториях, показали, что повышаются уровни двух метаболитов желчных кислот при болезни Ниманна–Пика тип С, а именно 3 $\beta$ -гидрокси-7 $\beta$ -N-ацетилглюкозаамирил-5-холеновой кислоты и N-(3 $\beta$ , 5 $\beta$ , 6 $\beta$ -3-гидрокси-глицин)-холановой кислоты. Последний метаболит обеспечивает лучшую дифференциальную диагностику пациентов с болезнью Ниманна–Пика тип С от здоровых носителей заболевания, чем оксистеролы. Этот метод не требует такой длительной пробоподготовки, как оксистероловый тест, может быть выполнен с использованием плазмы крови и пятна высушенной крови.

#### **Бис(моноацилглицеро)фосфат**

Бис(моноацилглицеро)фосфат — атипичный фосфолипид, значительно представленный в поздних эндосомах, который играет важную роль в процессе созревания холестерина и распада сфинголипидов. Патологическое увеличение бис(моноацилглицеро)фосфата в различных тканях было описано при НП типов А/В, С, лекарственно-индуцированных сфинголипидозах и в плазме и культуре клеток кожных фибробластов при различных ЛБН.

#### **Тесты на культуре клеток**

Для тех заболеваний, при которых возможно определение активности ферментов, необходимости в проведении довольно сложных тестов на культурах клеток нет. Однако для ряда болезней, при которых дефектные белки плохо охарактеризованы или не являются ферментами, требуется проведение особых тестов на культурах клеток. Одним из таких заболеваний является болезнь Ниманна–Пика тип С. Заболевание характеризуется уникальным нарушением внутриклеточного транспорта холестерина в эндосомах. Оба белка: NPC1 и NPC2 необходимы для транспорта эндоцитированного холестерина из поздних эндосом (ПЭ)/лизосом (Л). Следовательно, при нарушении функции одного из этих белков будет происходить накопление в клетках липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), что, в свою очередь, будет вести к накоплению холестерина, это можно увидеть при окраске филипином. Разработанное более 30 лет назад окрашивание филипином до недавнего времени рассматривалось как «золотой стандарт» в диагностике болезни Ниманна–Пика тип С. Филипин является флюоресцентным полиеновым антибиотиком, который специфически связывается с холестерином, но не с этерифицированными стеролами. Он не может быть применен на живой клеточной культуре, так как разрушает липидный слой мембраны клеток. Таким образом, окрашивание может быть проведено только на фиксированных клетках или тканевых срезах.

Глава 10. Скрининговые диагностические тесты при наследственных нейрометаболических заболеваниях

Исследования показывают, что в культуре фибробластов от здоровых людей около 10% клеток позитивно окрашены, в то время как у большинства пациентов с болезнью НПС практически все клетки содержат множественные сильно флюоресцирующие околядерные пузырьки. Исследования на большем количестве пациентов определили, что этот типичный паттерн наблюдается в 80–85% процентов случаев болезни НПС. Разделение типичного паттерна окрашивания на классический и промежуточный типы было предложено для отражения вариативности процента позитивных клеток (от 80 до 100%) и их уровня флюоресценции, что также коррелирует с уровнями образования ЛПНП-индуцированных холестеринэфиров. Только одно заболевание — муколипидоз II–III (I-cell disease) дает сходные с болезнью НПС результаты при окрашивании филипином, и было показано, что белок NPC2 не функционирует в фибробластах больных с муколипидозом. Однако в клинической практике это не является значимым, учитывая сильно различающиеся симптомы заболеваний.

В оставшихся 15–20% случаев болезни НПС нарушения в клеточном транспорте холестерина значительно менее тяжелые (однако до различной степени) и могут быть обнаружены, только если клетки обрабатываются ЛПНП в высокой концентрации. Число флюоресцирующих околядерных пузырьков выявляют только в 50–80% клеток. Такой тип окрашивания был описан как «вариативный» тип. Поэтому подтверждение диагноза болезни НПС исключительно на основании окрашивания филипином может вызывать значительные затруднения в случаях с «вариативным» типом окрашивания. В случае «вариативного» типа рекомендовано проведение комплементарного секвенирования NPC1 и NPC2 генов для постановки окончательного диагноза. При умеренно позитивном окрашивании филипином возрастает риск ложнопозитивной диагностики болезни Ниманна–Пика тип С, среди них — недостаточность сфингомиелиназы, болезнь Ниманна–Пика тип А/В. Противоречивые результаты также были описаны различными лабораториями при дефиците кислой липазы (болезнь Вольмана, нарушение этерификации эфиров холестерина). Нетипичное окрашивание филипином встречается при MEGDEL-синдроме, а также заболеваниях, при которых вторично страдает высвобождение холестерина из лизосом, таких как синдром Смита–Лемли–Опица, церебросухожильный ксантоматоз.

Самым главным недостатком метода является необходимость проведения биопсии кожи для получения живой культуры клеток фибробластов, это влечет за собой инвазивную процедуру, наличие специализированной лаборатории для выращивания клеток и длительное время проведения теста (5–7 нед). Тем не менее филипиновый тест остается важным в лабораторной диагностике НПС и представляет лучший функциональный тест для изучения патогенеза новых мутаций.

#### **Тест этерификации холестерина**



Накопление холестерина вторично снижает/задерживает все ЛПНП-индуцированные реакции гомеостаза, а именно образование холестеринных эфиров ацил-КоА-холестерин-ацилтрансферазой (ACAT), что можно определить при проведении так называемого теста этерификации холестерина. Тест этерификации холестерина основан на измерении раннего образования эфиров холестерина после нагрузки клеток ЛПНП с предшествующим истощением холестерина, а также определении ACAT реэтерификации холестерина, образовавшегося путем эндоцитоза ЛПНП после его выделения из ПЭ/Л. Это важнейшая реакция гомеостаза значительно нарушена в клетках при болезни Ниманна–Пика тип С, так называемая дисрегуляция обмена клеточного холестерина. По сравнению с филипиновым тестом менее чувствительна, в настоящее время в основном применяют в научных исследованиях. Преимущества и ограничения клеточных биологических тестов суммированы в табл. 10.2.

**Таблица 10.2.** Клеточные биологические тесты при болезни Ниманна–Пика типа С

Тест	Преимущества	Ограничения
Окрашивание филипином культуры клеток фибробластов (цитохимия после истощения холестерина и <i>in vivo</i> загрузкой ЛНП; оценка при помощи флуоресцентной микроскопии; полуколичественный анализ)	>80% случаев БНП-С регистрируется как типичный («классический» или «промежуточный») вид окрашивания. Одинаковые результаты при мутациях в генах NPC1 и NPC2. Результаты легко поддаются интерпретации — в комбинации с клиническими данными подтверждает диагноз. Наиболее длительное использование в широких клинических условиях — хорошо определены ограничения	Инвазивная биопсия кожи и клеточная культура. Длительная диагностика (5 нед для культуры клеток, 2 нед для проведения теста), стоимость. Технические требования: специальные реагенты; клетки для позитивного и негативного контроля в каждой пробе; соответствующие условия для микроскопии. Строгое соблюдение условий и экспертное мнение в интерпретации результатов необходимо по следующим причинам: – «вариабельный» тип окрашивания (~15% случаев болезни Ниманна–Пика типа С); – гетерозиготные носители болезни Ниманна–Пика тип С и других заболеваний (например, болезни Ниманна–Пика тип А/В) могут иметь умеренно позитивные результаты, которые трудно отличить от «вариабельного» типа окрашивания. Окончательная интерпретация «вариабель-
		ного» или «неубедительного» типа окрашивания требует дополнительного тестирования (генетическое исследование и др.)
Тест этерификации холестерина (раннее образование ЛПН-индуцированного эфира холестерина, измеряемого после истощения холестерина и <i>in vivo</i> нагрузкой ЛПНП; сбор, выделение и анализ радиоактивного продукта)	Был очень полезным в качестве второго теста перед определением мутаций в генах NPC1 и NPC2. Четкие результаты в типичных случаях болезни Ниманна–Пика тип С. Дифференцирует болезнь Ниманна–Пика тип С от болезни Ниманна–Пика тип А/В и некоторых других болезней	Биопсия кожи и клеточная культура. Время проведения: очень трудоемкий тест; высокая стоимость. Специальные биологические реагенты/ вещества; использование <sup>3</sup> H радиоактивного предшественника. Большая вариабельность пробы. Менее чувствителен, чем окрашивание филипином («вариабельный» тип окрашивания часто отсутствует)

Глава 10. Скрининговые диагностические тесты при наследственных нейрометаболических заболеваниях

Исследование ключевых метаболитов при нейрометаболических заболеваниях

На первом этапе диагностики многих нарушений обмена веществ важным является определение особых, «ключевых» метаболитов, которые считаются общими для ряда метаболических путей. К таким метаболитам относятся: глюкоза, лактат (молочная кислота), пируват (пировиноградная кислота), кетоновые тела, аммоний.

#### Лактат и пируват

Одним из важных маркеров для заболеваний из группы нарушений энергетического метаболизма признано повышение концентрации лактата в крови (выше 2,1 ммоль/л) и ликворе. Концентрация лактата может повышаться при нарушениях обмена гликогена, глюконеогенеза, митохондриальных болезнях, а также «вторично» при органических ацидуриях. Кроме того, известно, что повышение лактата в цереброспинальной жидкости может также наблюдаться при нейроинфекциях, инсультах, новообразованиях, инфекционных заболеваниях, при частых эпилептических приступах, что снижает их диагностическую значимость при отсутствии других объективных данных. Пациенты с митохондриальными заболеваниями могут иметь нормальный уровень лактата и пирувата вне метаболического криза. Транзиторное повышение лактата в плазме крови также может быть следствием двигательного беспокойства во время взятия крови у больного или после длительного наложения жгута при заборе крови. Для того чтобы исключить данную причину, рекомендуют проводить забор крови через 30 минут после установки периферического катетера. Измерение пирувата является сложным, но необходимым критерием для определения соотношения лактат/пируват в крови, что косвенно отражает NADH/NAD<sup>+</sup>-состояние окислительного фосфорилирования. Пируват — достаточно нестабильный метаболит. Для корректного измерения его уровня необходимы специальные условия забора крови и ее доставки в лабораторию, при нарушении которых уровень пирувата может повышаться или снижаться. Также пируват может повышаться сразу после еды. Повышение пирувата в крови или цереброспинальной жидкости может наблюдаться при дефектах метаболизма пирувата, таких как дефицит пируватдегидрогеназы, дефицит пируваткарбоксилазы, или недостаточности биотинидазы. Повышение уровня аланина в плазме является дополнительным маркером длительного накопления пирувата. В ликворе концентрация лактата или пирувата может быть высокой без повышения их концентраций в крови у пациентов с митохондриальными заболеваниями с преимущественным поражением головного мозга.

Несмотря на широкое применение вышеописанных маркеров, для данной группы болезни они имеют малую диагностическую ценность.

#### Аммоний

Гипераммониемия является наиболее частым признаком наследственных нейрометаболических заболеваний, таких как нарушения цикла мочевины, органические ацидурии (метилмалоновая, пропионовая, изовалериановая ацидурии), митохондриальные заболевания, лизинурическая непереносимость белка, гипераммониемия-гиперорнитинемия-гомоцитруллинемия и гиперинсулинизм. Другими причинами гипераммониемии является токсическое поражение печени в результате приема антиконвульсантов (вальпроевой кислоты, редко карбамазепина), галоперидола, L-аспарагиназы, при синдроме Рейе (табл. 10.3). Важно помнить, что иногда наблюдается преходящая физиологическая гипераммониемия у новорожденных. Помочь в дифференциальной диагностике может наличие тяжелого, не поддающегося коррекции ацидоза, что иногда свидетельствует об органических ацидуриях или митохондриальных заболеваниях. При серьезном поражении печени отмечается повышение уровня аминокислот в плазме крови. Для данного анализа требуется также тщательное соблюдение инструкции по забору биологического материала, транспортировке и хранению, так как нарушение данных правил может привести к гемолизу, повышению уровня аммония в сыворотке крови. Гипераммониемия ведет к повышению глутамина, активации глутаминсинтетазы в астроцитах и, как следствие, отеку головного мозга. Аммоний после прохождения гематоэнцефалического барьера встраивается в глутамин при помощи глутаминсинтетазы, находящейся в астроцитах. При нормальном pH более 98% аммиака находится в форме  $\text{NH}_4^+$  (клеточная мембрана в 5 раз более проницаема для формы  $\text{NH}_3$ ). Аммоний в форме  $\text{NH}_4^+$  имеет свойства, сходные с  $\text{K}^+$ , что ведет к его чрезмерному проникновению в клетку через

$\text{K}^+$ -ионные каналы. Чрезмерная активация NMDA-рецепторов приводит к высокой концентрации оксида азота. Одна из функций оксида азота — ингибирование активности глутаминсинтетазы, что, в свою очередь, снижает выведение аммония и увеличивает его токсичность. Чрезмерная активация NMDA-рецепторов напрямую активирует нейротоксические пути, приводя к нейрональной дегенерации и клеточной гибели. Высвобождение  $\text{Mg}^{2+}$  в результате аммоний-индуцированной деполяризации мембраны ведет к блокировке NMDA-рецепторов без повышения уровня глутамата. Острая аммониевая интоксикация запускает окислительный стресс путем увеличения образования свободных радикалов в митохондриях головного мозга и за счет уменьшения активности антиоксидантных ферментов (глутатионпероксидаза, супероксиддисмутаза и каталаза).

Таблица 10.3. Этиология гипераммониемии

Гиперпродукция аммония	Нарушения выведения аммония
Белковая нагрузка. Желудочно-кишечные кровотечения. Множественная миелома. Состояние после трансплантации костного мозга. Парентеральное питание	Печеночная недостаточность (острая или хроническая)
Повышенный катаболизм. Голод. Эпилептические приступы. Интенсивные физические нагрузки. Прием кортикостероидов	Лекарственные препараты. Вальпроевая кислота. Карбамазепин. Парацетамол. Аспирин. Рифампицин
Мочевыделительная система. Инфекция мочевыводящих путей (Proteus, Klebsiella и др.). Врожденная атрезия мочевыводящих путей, осложненная инфекцией	Врожденные болезни обмена веществ. Нарушения цикла мочевины. Органические ацидурии. Нарушения митохондриального $\beta$ -окисления жирных кислот

Глава 10. Скрининговые диагностические тесты при наследственных нейрометаболических заболеваниях  
Универсального алгоритма лабораторной диагностики нейрометаболических заболеваний не существует. Может быть предложена оптимальная тактика анализа биохимических, а затем и молекулярно-генетических маркеров для установления диагноза, от простых тестов к более сложным, от анализа на группы заболеваний к специфическим тестам для отдельной болезни. Но в большинстве случаев диагностика — это длительный и кропотливый труд как сотрудников лаборатории, так и врачей. Без их взаимодействия и взаимопонимания многие случаи так и остались бы неразгаданными.

#### Молекулярно-генетическая диагностика

В последние годы появились совершенно новые методы анализа ДНК: так называемые технологии массового параллельного секвенирования, или секвенирования нового поколения NGS (next generation sequencing), которые позволяют проанализировать весь геном человека или большое количество генов (сотни и тысячи) в одном тесте. Технологии NGS уже нашли применение в медицине. ДНК-диагностика, кроме стандартного секвенирования по Сенгеру, все чаще включает анализ генетических панелей или секвенирования клинического экзема. Технологии NGS значительно упростили генетическую диагностику многих генетически гетерогенных заболеваний, позволяют выявлять крайне редкие варианты в генах и привели к открытию и новых генов, и новых механизмов развития болезней. Предполагается, что именно эта технология в перспективе, будет применяться и в массовом скрининге новорожденных.

В заключение хотелось бы отметить, что какие бы лабораторные методы ни применялись в каждом конкретном случае, основным является опыт и клиническое мышление врача. Только сопоставление всех результатов обследования, биохимических и молекулярно-генетических данных позволят установить точный диагноз, определить прогноз и тактику лечения пациента.

Глава 10. Скрининговые диагностические тесты при наследственных нейрометаболических заболеваниях

#### Список литературы

- Vanier M. T., Gissen P., Bauer P., Coll M. J. et al. Diagnostic tests for Niemann-Pick disease type C (NP-C): A critical review // Molecular Genetics and Metabolism. — 2016. — № 118(4). — P. 244–254.  
Davis R. L., Liang C., & Sue C. M. A comparison of current serum biomarkers as diagnostic indicators of mitochondrial diseases // Neurology. — 2016. — № 86(21). — P. 2010–2015.  
Haas R. H., Parikh S., Falk M. J., Sanet et al. The in-depth evaluation of suspected mitochondrial disease // Molecular Genetics and Metabolism. — 2008. — № 94(1). — P. 16–37.  
Elshaari F. A., Sherif D. S., Agel A. E., Alshaar A. A., Muftah S. S. Screening for Inborn Errors of Metabolism // International Journal of Biomedicine. — 2013. — № 3(3). — P. 211–214.