

Болезнь Александра с поздним началом

Г.Е. Руденская, Е.Ю. Захарова

Болезнь Александра (БА) – редкая аутосомно-доминантная лейкоэнцефалопатия, обусловленная мутациями гена *GFAP*. Младенческая, ювенильная и поздняя (взрослая) формы различаются не только по возрасту начала, но также по симптоматике и МРТ-картине. Поздняя БА характеризуется значительным разнообразием, меньше известна неврологам и хуже диагностируется. МРТ головного мозга, выявляющая характерное цервикомедуллярное поражение, – основа клинической диагностики БА с поздним началом. Высокоинформативной является ДНК-диагностика с выявлением мутаций *GFAP*.

Ключевые слова: болезнь Александра, ген *GFAP*, ДНК-диагностика, поздняя форма, клиническое разнообразие, магнитно-резонансная томография.

Болезнь Александра (БА; *OMIM 203450*) – редкая аутосомно-доминантная лейкоэнцефалопатия, обусловленная мутациями гена глиального фибриллярного кислого белка *GFAP* (*Glial Fibrillar Acidic Protein*) в локусе *17q21.31*. Болезнь носит имя новозеландского патологоанатома Уильяма Александра (W. Alexander), описавшего в 1949 г. прогрессирующую дегенерацию фибриллярных астроцитов у умершего в младенчестве ребенка с гидроцефалией, задержкой психомоторного и физического развития, эпилепсией и другими неврологическими симптомами. В начале 1960-х годов в биопсийном и аутопсийном материале мозга больных обнаружили **волокна Розенталя** – фибриноидные тельца в цитоплазме фибриллярных астроцитов, описанные еще в конце XIX века и встречающиеся при астроцитоме, глиомах зрительного нерва, хроническом реактивном глиозе мозга разной этиологии и некоторых других болезнях (не только неврологических). Хотя волокна Розенталя, состоящие из глиального фибриллярного кислого белка виментина, α -/ β -кристаллинов и белка теплового шока 27 HSP27, непатогномоничны для БА, именно при ней они постоянны, множественны (количество и размеры увеличиваются с течением болезни) и до появления ДНК-диагностики служили единственным надежным диагностическим признаком. С 1960-х годов появились также наблюдения поздней прогрессирующей болезни с другими симптомами, преобладающим поражением ствола и шейного отдела спинного мозга, но тем же патоморфологическим маркером – волокнами Розенталя. В 1976 г. L. Russo et al. выделили три формы БА: младенческую, ювенильную и позднюю (взрослую) [30], позже ДНК-диагностика подтвердила их генетическую общность.

Ген *GFAP* был идентифицирован после того, как установили, что у мышей с гиперэкспрессией человеческого белка *GFAP*, являющегося главным промежуточным филламентом дифференцированных астроцитов, образуются во-

локна Розенталя. Вначале мутации *GFAP* обнаружили при младенческой БА [5], затем при ювенильной [31] и поздней формах заболевания [22]. Развитие ДНК-тестирования существенно повысило выявляемость БА, особенно поздней, расширило представления о фенотипическом спектре БА. Если классификация L. Russo et al. [30] основывалась на 23 морфологически подтвержденных случаях, то к 2010 г. насчитывалось 550 описаний, из них 189 подтверждены генетически [10]. С появлением ДНК-анализа необходимость в диагностическом иммуногистохимическом исследовании практически отпала, за редкими исключениями [15]. При секвенировании гена *GFAP* мутации обнаруживаются почти во всех случаях: 97% [10]. Зарегистрировано более 100 мутаций, подавляющее большинство – миссенс- и нонсенс-мутации, около 70% описаны однократно [14]. “Индивидуальный” характер большинства мутаций прослеживается и в моноэтнических выборках: 8 японских семей с поздней БА имели разные мутации [44]; в 10 верифицированных итальянских случаях поздней БА найдены 9 разных мутаций [26]. Среди повторно описанных мутаций нет частых, но большинство из них представляют собой замену аргинина в положениях 79, 239, 88 и 416 [28]. Четкие генотипические корреляции не установлены, возможно, из-за недостаточного числа наблюдений. Некоторые мутации встретились только при младенческой БА, некоторые – при поздней (есть указания на несколько “горячих точек”, специфичных для поздней БА), однако описаны общие мутации при младенческой и ювенильной, ювенильной и поздней формах, а мутация *Arg416Trp* – при всех трех формах и у больных разной этнической принадлежности. Вместе с тем разные формы не сочетаются внутрисемейно; исключение составляет описанная большая японская семья с поздней БА у нескольких больных и ювенильным вариантом у одного пациента [44].

Большинство случаев младенческой и ювенильной БА – спорадические, вызванные мутациями *de novo*; пенетрантность при этих формах приближается к 100%. Поздняя БА часто является семейной, причем пенетрантность мутаций неполная. Неоднократно описаны бессимптомные или очень “мягкие” случаи с мутациями *GFAP* в семьях больных

ФГБНУ “Медико-генетический научный центр”, Москва.
Галина Евгеньевна Руденская – докт. мед. наук, гл. науч. сотр. научно-консультативного отдела.
Екатерина Юрьевна Захарова – докт. мед. наук, зав. лабораторией наследственных болезней обмена.

поздней БА [3, 4, 6, 20, 22, 25, 26, 29, 34, 36, 39, 40], а также у лиц со случайно выявленными признаками БА при МРТ головного мозга, проведенной по другим поводам [9, 32]. Известны случаи неожиданного диагноза БА при аутопсии лиц, умерших от других причин. Часть бессимптомных случаев может быть доклинической стадией поздней БА, но они описаны и у лиц преклонного возраста. Таким образом, БА демонстрирует широкий фенотипический спектр – от тяжелой младенческой формы до бессимптомной с минимальными изменениями по данным МРТ.

Отмечая большее разнообразие по возрасту начала и тяжести при поздней БА по сравнению с младенческой, T. Yoshida et al. предположили наличие генных модификаторов при поздней БА: по их данным, может играть роль генотип по одному из полиморфизмов в промотерной области *GFAP* [42].

Болезнь Александра встречается во всех этнических группах. В мировой литературе выделяется большое число работ японских авторов. В Японии проведено и единственное популяционное исследование БА: распространенность составила около 1 случая на 2,7 млн. человек [43]. Ряд случаев младенческой и ювенильной форм БА подтвержден в лаборатории наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра.

Соотношение форм в разных выборках различается. Из 23 случаев, положивших основу клинической классификации, 11 случаев представляли младенческую форму БА, 5 – ювенильную, 7 – позднюю [30]. Уже в “молекулярную эру” структура группы, состоящей из 189 ДНК-верифицированных случаев, оказалась почти такой же: 51% – младенческая БА, 23% – ювенильная, 24% – поздняя, 2% – бессимптомная [10]. В выборке из 44 больных 58% пришлось на младенческую БА, 34% – на ювенильную и только 8% – на позднюю [18]. Вместе с тем в японском популяционном материале, включившем 35 больных из 33 семей, поздняя БА (49%) преобладала над младенческой (27%) и ювенильной (24%) [43]. Из 112 описанных к 2010 г. случаев ювенильной и поздней БА, подтвержденных морфологически или анализом ДНК, 41% составила ювенильная форма, 50% – поздняя, 9% – бессимптомная [3]. В 1996–2010 годах через клинику Мэйо (США) прошло 13 больных с поздней БА [11]. D. Pareyson et al., описавшие 11 итальянских случаев поздней БА, накопленных за 4 года, не исключают, что это самая частая из форм [26]. Таким образом, нет оснований считать позднюю БА крайне редкой.

Как при многих нейрометаболических болезнях, тяжесть и продолжительность жизни обратно пропорциональны возрасту начала.

Младенческая БА, начинающаяся до 2 лет (чаще уже на 1-м полугодии жизни), характеризуется тяжелым течением с выраженным отставанием в физическом и психомоторном развитии, множественными неврологическими расстройствами (бульбарные, пирамидные, экстрапира-

мидные, мозжечковые симптомы, эпилепсия) и ранней летальностью; частый признак – макроцефалия (мегалэнцефалия) [1, 10, 28].

Ювенильная БА, занимающая по клиническим и МРТ-признакам промежуточное место между младенческой и поздней формами, начинается в 4–11 лет, в среднем в 9 лет. В тех или иных сочетаниях наблюдаются различные симптомы, перечисленные по убывающей частоте: бульбарные/псевдобульбарные расстройства (дизартрия, дисфагия, упорная рвота), нижний спастический парапарез, атаксия, деменция, эпилепсия, мегалэнцефалия (гораздо реже, чем при младенческой БА), расстройства дыхания; смерть наступает в середине 2-го–на 3–4-м десятилетиях.

Поздняя БА клинически является наиболее вариативной: возраст манифестации – от 12 лет до начала 8-го десятилетия; характерны постепенное начало и медленное течение, но есть описания острого развития болезни, возможно флуктуирующее течение. Продолжительность жизни – от нескольких лет до десятилетий. Клиническая картина нередко сходна с ювенильной формой, отличаясь лишь более поздним началом и более медленным течением [6, 17, 22, 25, 36], но может существенно отличаться. При значительном клиническом разнообразии поздняя БА имеет характерное “ядро”, отражающее преимущественное поражение ствола и шейного отдела спинного мозга.

P. Balbi et al. суммировали опубликованные описания 56 верифицированных случаев поздней БА [3]. Средний возраст начала составил 36 ± 15 лет (13–63), давность болезни на момент описания – 11 ± 9 лет (0–34); 33 из 56 случаев были семейными (для сравнения: из 46 случаев ювенильной БА только 5 случаев были семейными). Клинические признаки: бульбарные симптомы – 87,5%, атаксия – 82,1%, спастический парапарез – 74,6%, глазодвигательные нарушения (диплопия, нистагм, нарушение саккад и др.) – 58,9%, вегетативная патология (недержание мочи, поллакиурия, запоры, импотенция, нарушенное потоотделение, гипотермия, ортостатическая гипотония, запоры) – 44,6%, небный миоклонус – 33,9% (при ювенильной форме лишь 2,2%), эпилепсия – 16,1% (при ювенильной форме – 39,1%), снижение интеллекта – 9,1% (при ювенильной форме – 53,3%, и это различие наиболее существенное), макроцефалия – 1,8% (при ювенильной форме – 19,6%). В отдельных случаях при БА с поздним началом наблюдались апноэ сна, гемипарез, головные боли, из экстраневральных признаков – скелетная патология (сколиоз, кифоз, гиперлордоз; контрактура крупных суставов) и черты дисморфогенеза. У 13 больных из клиники Мэйо возраст начала варьировал от 13 до 68 лет (в среднем 38 лет), отличием от данных других авторов была редкость небного миоклонуса [11]. В итальянской выборке 11 семей (в 10 найдена мутация *GFAP*) максимальный возраст начала у пробандов составил 62 года, у одного из родственников – 71 год; наряду с типичным медленным

прогрессированием наблюдалось волнообразное течение; преобладали спорадические случаи, но авторы подчеркивают, что семейный анамнез при поздней БА может быть неполным [26]. В японской группе, включившей 12 больных из 8 семей, БА начиналась в 18–64 лет (чаще после 40–50 лет); в 3 случаях кроме бульбарных и пирамидных симптомов имелись когнитивные и/или поведенческие расстройства, в 2 из них также паркинсонизм, ранее у этих больных диагностировали лобно-височную деменцию или прогрессирующий надъядерный паралич, несмотря на МРТ-картину поздней БА [44].

С накоплением наблюдений БА делаются попытки модифицировать **классификацию**. Т. Yoshida et al. предложили классифицировать БА по топографии поражения, выделив следующие типы: 1 – церебральный, 2 – бульбо-спинальный и 3 – промежуточный [43]. Эта классификация, по сути согласующаяся с классификацией по возрасту начала, пока не нашла распространения. Действительно, возраст начала, фенотип и картина МРТ тесно взаимосвязаны [11]. М. Prust et al., проведя статистический анализ 215 наблюдений БА (30 собственных и 185 описанных ранее), выделили только два класса, четко различающихся по возрасту начала, тяжести и продолжительности жизни: класс I (начало до 4 лет) и класс II (начало в любом возрасте после 4 лет); по этим данным, ювенильная и поздняя БА не отдельные формы [28]. Однако наиболее используемой остается классификация L. Russo et al. [30].

Основой клинического диагноза БА является **МРТ головного мозга**. МРТ-картина поздней БА имеет характерные особенности, отличающие ее от ранней БА и других нейродегенераций. Если при младенческой БА преобладает демиелинизация мозжечка и ствола мозга, то для поздней формы наиболее типичны измененный сигнал и/или атрофия продолговатого мозга и шейного отдела спинного мозга [3, 8, 9, 11, 15, 23, 28, 33, 37, 38, 41, 43, 45]. Характерную МРТ-картину атрофии продолговатого мозга и шейного отдела спинного мозга при интактном основании моста, являющуюся маркером поздней БА, сравнивают с головастиком (tadpole) [22, 23, 32, 45]. Из 46 больных поздней БА с детально описанной МРТ этот признак был у 91% пациентов; реже наблюдались и были менее выраженными изменение сигнала/атрофия структур мозжечка (58%), поражение супратенториального белого вещества (36%), изменение сигнала с базальных ганглиев или таламуса (16%), расширение желудочков (9%) [5]. J. Graff-Radford et al., обследовавшие 13 больных, отметили ранее не описанное вовлечение средних ножек мозжечка и пиальных сосудов в режиме FLAIR [11].

Отдельные описания БА с поздним началом иллюстрируют редкие варианты течения и симптоматики заболевания.

Интересно семейное наблюдение E. Stumpf et al.: у 6 больных в детстве появлялись нарушения сна и вегетативные симптомы (в основном запоры), а на 3–6-м десяти-

летиях – неврологические расстройства: бульбарный синдром (у всех), небный миоклонус (у одного), атаксия (у 4), спастичность (у 3); двое страдали эпилепсией, у всех имелись черты дисморфогенеза (прогрессирующий кифоз, короткая шея, высокое небо) [36]. Двое больных, умерших через 10–12 лет после появления неврологических расстройств, имели типичную патоморфологическую картину. В данной семье была выявлена мутация р.Asp78Glu. Отличием нескольких наблюдений является преобладание атаксии [7, 13, 16, 33, 41]. S. Schmidt et al. описали женщину 65 лет с неустойчивостью походки и нечеткостью речи, медленно прогрессирующими с 55 лет [33]. При осмотре отмечены нарушение саккадирующих движений глаз, умеренная мозжечковая дизартрия, атаксия при ходьбе и координаторных пробах, гиперрефлексия без других пирамидных симптомов. У отца наблюдались тремор и нарушение вкусовых ощущений после 70 лет. МРТ кроме выраженной атрофии ствола (особенно продолговатого мозга) и верхних отделов спинного мозга выявила довольно редкий при поздней БА признак – измененный сигнал в области бледного шара. При анализе ДНК найдена новая мутация Thr3831Ile. Y. Wada et al. наблюдали японскую семью с больными сестрами 64 и 62 лет и доклинической стадией у 32-летнего сына одной из них [41]. У старшей сестры в 56 лет появились дизартрия и атаксия, у младшей – в 55 лет атаксия и псевдобульбарный синдром, при МРТ у обеих выявлены выраженная атрофия продолговатого и спинного мозга, а также, как и в предыдущем наблюдении, вовлечение бледного шара: симметричное повышение интенсивности сигнала в режиме T2. У сына отмечена только легкая атрофия шейного отдела спинного мозга. При анализе ДНК обнаружена ранее не описанная мутация р.Asp78Asn. Вовлечение бледных шаров имело место также в спорадическом случае у 60-летнего японского больного с уже известной мутацией р.Arg276Leu [23]. Еще в одном описании у пациента 61 года, имевшего новую мутацию р.Leu231His, с 50 лет медленно прогрессировала атаксия при ходьбе; с 10 лет формировались кифосколиоз, контрактура коленных и тазобедренных суставов, патологическая осанка с наклоном корпуса вперед. Умершая в 64 года сестра 30 лет страдала прогрессирующей атаксией, у нее наблюдался небный миоклонус [7]. В наблюдении H. Kaneko et al. наблюдался фенотип спастической атаксии [16]. Таким образом, при атаксии позднего возраста и МРТ-картине, соответствующей поздней БА, надо обязательно иметь в виду этот диагноз и проводить поиск мутаций в гене *GFAP* [41].

Больная 31 года, описанная H. Suzuki et al., имела ряд атипичных особенностей: с младенчества до 12 лет наблюдались эпилептические припадки, с 15 лет – регресс умственного развития; в 25 лет появились нарушения походки (с 30 лет – падения) [38]. При МРТ, кроме атрофии продолговатого мозга и легкой атрофии шейного отдела спинного мозга, выявлено вовлечение глубоких отделов

белого вещества, а через 1,5 года при КТ (выполненной в связи с травмой головы) – также кальцинаты коры и субкортикальных отделов. Ранее кальцинаты мозга (другой локализации) были описаны лишь в одном младенческом и двух поздних случаях, причем у одной из взрослых больных с кальцинатами базальных ганглиев были когнитивные расстройства и припадки.

Необычная клиника поздней БА описана у 58-летней женщины: с 54 лет появилось онемение ног, с 57 лет – прогрессирующий спастический парез левой ноги, затем слабость левой руки, дисфагия, дизартрия. Сходную картину имели мать и старший брат. Изменения МРТ были типичными. В гене *GFAP* найдена новая мутация p.Ser398Phe [37].

В наблюдении J. Sreedharan et al. у женщины в 36 лет появились нарастающие трудности чтения в связи с осциллопсией, а также дизартрия, перебои дыхания. Преморбидно имели место первичная гонадная недостаточность, гипотиреоз, депрессия и приступы гипотермии, атаксии, миоклоний лица и сонливости. При обследовании отмечены миоз, ротаторный нистагм, небный миоклонус, атаксия, гипорефлексия в ногах, типичная МРТ-картина поздней БА; найдена мутация *GFAP* p.Arg70Trp [35].

В качестве необычного симптома поздней БА с мутацией p.Arg66Gln описан тяжелый паралич голосовых связок, развившийся во сне [12].

Известно и острое начало поздней БА. У 32-летнего мужчины после избыточного употребления алкоголя остро развилось инсультоподобное состояние: потеря сознания, смешанный мышечный гипертенус, бульбарный синдром. При МРТ в режиме T2 выявлена билатеральная гиперинтенсивность сигнала в области белого вещества лобных долей и базальных ганглиев, а также типичная картина “головастика”. В гене *GFAP* найдена микродупликация в 1-м экзоне, возникшая de novo. Таким образом, поздняя БА может иметь инсультоподобное начало, но МРТ выявляет латентно текущую хроническую нейродегенерацию [32]. T. Ayaki et al. также описали случай поздней БА с острым началом, ремиссией и рецидивом [2].

Наблюдение H. Huttner et al. характеризовалось острым появлением вегетативных симптомов, быстрым прогрессированием и смертью через 2 мес, типичной нейровизуализационной и патоморфологической картиной [15].

G. Pfeffer et al., описавшие 51-летнего больного-китайца с отягощенным семейным анамнезом и типичной картиной МРТ, подчеркивают наличие глазных симптомов (нистагм, нарушение следящих и саккадических движений глаз, выпадение вестибулоокулярного рефлекса) в качестве клинических признаков поражения ствола мозга при позднем варианте БА [27].

Случаи поздней БА, при которых не удается выявить мутации в гене *GFAP*, немногочисленны. Современные методы ДНК-анализа позволили расшифровать некоторые из них. В семье, описанной L. Melchionda et al., больны два

полусибса по линии матери. У сестры с 55 лет отмечались психические и когнитивные расстройства, атаксия, дизартрия, небный миоклонус, гиперрефлексия, легкая дистальная дистония, позже – недержание мочи; у брата с 52 лет развивался спастический парез, сходный с болезнью мотонейрона (ранее диагностировали первичный боковой склероз). В обоих случаях МРТ оказалась типичной для поздней БА. Мутацию в α -изоформе *GFAP*- α , с которой связаны все описанные случаи, не обнаружили, после чего провели экзомное секвенирование нового поколения и обнаружили мутацию в альтернативном транскрипте *GFAP*- ϵ , который разрывает *GFAP*-связанную нейрофиламентную сеть цитоскелета и которому ранее не придавали значения в молекулярной генетике БА. Отсутствие мутации у здоровой матери позволило предположить у нее гонадный мозаицизм. Для объяснения причин внутрисемейных различий искали также мутации других генов. У брата обнаружили мутацию в локализованном на X-хромосоме гене *HDAC6* – одном из генов-кандидатов предрасположенности к болезни мотонейрона, мать оказалась гетерозиготной носительницей этой мутации, а сестра ее не унаследовала [19]. Таким образом, экзомное секвенирование нового поколения не только обнаруживает новые гены, но может пролить свет на разнообразие фенотипической экспрессии конкретных мутаций.

К поздней БА примыкают некоторые атипичные случаи ювенильной формы заболевания. Так, описана пациентка 25 лет, у которой с 9 лет появилась упорная рвота, вследствие чего развились анорексия и отставание в физическом развитии; в 11 лет при МРТ выявили небольшой опухолевидный очаг на границе продолговатого и спинного мозга. С 13 лет рвота самопроизвольно прекратилась, и на протяжении по меньшей мере 12 лет наблюдалась полная клиническая ремиссия, но при МРТ отмечалась прогрессирующая цервикомедуллярная атрофия; в гене *GFAP* найдена мутация p.Arg276Leu [24]. У другой пациентки в возрасте 1 года был эпилептический припадок, имелись трудности в учебе (окончила лишь начальную школу); с 38 лет родители заметили заторможенность, шаткость походки, МРТ в возрасте 40 лет выявила выраженную демиелинизацию, особенно лобную, и легкую атрофию шейного отдела спинного мозга. В гене *GFAP* найдена мутация Arg79His. С учетом анамнеза и данных МРТ эту форму БА расценили как ювенильную [21]. Такие наблюдения действительно указывают на частичное перекрытие ювенильной и поздней форм заболевания.

Дифференциальную диагностику поздней БА проводят с разными наследственными и ненаследственными болезнями: спиноцеребеллярными атаксиями (особенно типами 2 и 3), спастическими параплегиями, рассеянным склерозом (особенно при ремиттирующем течении), цереброваскулярными заболеваниями, опухолями ЦНС, травмами и др. [10, 26]. **Лечение** поздней БА, как и двух

других форм, является симптоматическим. **Медико-генетическое консультирование** чаще связано с доклинической диагностикой у членов семьи из группы риска.

Список литературы

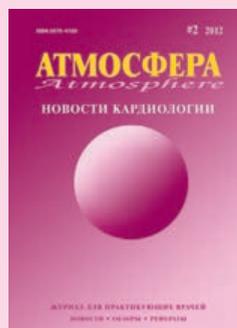
1. Михайлова С.В. и др. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков. Диагностика и подходы к лечению. М., 2012. С. 311–316.
2. Ayaki T. et al. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2010. V. 81. P. 1292.
3. Balbi P. et al. // J. Neurol. 2010. V. 257. P. 1955.
4. Balbi P. et al. // J. Neurol. 2008. V. 255. P. 24.
5. Brenner M. et al. // Nat. Genet. 2001. V. 27. P. 117.
6. Brockmann K. et al. // Eur. Neurol. 2003. V. 50. P. 100.
7. Delnooz C. et al. // Mov. Disord. 2008. V. 23. P. 1613.
8. Farina L. et al. // Am. J. Neuroradiol. 2008. V. 29. P. 1190.
9. Gorospe J. et al. // Neurology. 2002. V. 58. P. 1494.
10. Gorospe J. Alexander disease. GeneReviews. Updated, 2010. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1172/>
11. Graff-Radford J. et al. // Neurology. 2014. V. 82. P. 49.
12. Hida A. et al. // J. Neurol. 2012. V. 259. P. 2234.
13. Howard K. et al. // Mov. Disord. 2008. V. 23. P. 118.
14. Human Gene Mutation Database. Cardiff. <http://www.hgmd.cf.ac.uk>
15. Huttner H. et al. // Eur. J. Neurol. 2007. V. 14. P. 1251.
16. Kaneko H. et al. // Mov. Disord. 2009. V. 24. P. 1393.
17. Kinoshita T. et al. // Neurosci. Lett. 2003. V. 350. P. 169.
18. Li R. et al. // Ann. Neurol. 2005. V. 57. P. 310.
19. Melchionda L. et al. // Orphanet J. Rare Dis. 2013. V. 8. P. 66.
20. Messing A. et al. // Lancet Neurol. 2003. V. 2. P. 75.
21. Nagaishi A. et al. // Rinsho Shinkeigaku. 2013. V. 53. P. 474.
22. Namekawa M. et al. // Ann. Neurol. 2002. V. 52. P. 779.
23. Namekawa M. et al. // BMC Neurol. 2010. V. 10. P. 21.
24. Namekawa M. et al. // Neurol. Sci. 2012. V. 33. P. 1389.
25. Okamoto Y. et al. // J. Neurol. Sci. 2002. V. 195. P. 71.
26. Pareyson D. et al. // Brain. 2008. V. 131. P. 2321.
27. Pfeffer G. // J. Neuroophthalmol. 2011. V. 31. P. 155.
28. Prust M. et al. // Neurology. 2011. V. 77. P. 1287.
29. Romano S. et al. // Lancet Neurol. 2007. V. 6. P. 562.
30. Russo L. et al. // Neurology. 1976. V. 26. P. 607.
31. Sawaishi Y. et al. // Neurology. 2002. V. 58. P. 1541.
32. Schmidt H. et al. // J. Neurol. Sci. 2013. V. 15. P. 152.
33. Schmidt S. et al. // J. Neurol. 2011. V. 258. P. 938.
34. Shiihara T. et al. // J. Neurol. Sci. 2004. V. 225. P. 125.
35. Sreedharan J. et al. // Neurology. 2007. V. 68. P. 1322.
36. Stumpf E. et al. // Arch. Neurol. 2003. V. 60. P. 1307.
37. Sueda Y. et al. // Clin. Neurol. 2009. V. 49. P. 358.
38. Suzuki H. et al. // J. Neurol. 2012. V. 259. P. 457.
39. Thyagarajan D. et al. // Mov. Disord. 2004. V. 19. P. 1244.
40. van der Knaap M. et al. // Neurology. 2006. V. 66. P. 494.
41. Wada Y. et al. // J. Neurol. Sci. 2013. V. 331. P. 161.
42. Yoshida T. et al. // J. Hum. Genet. 2013. V. 58. P. 635.
43. Yoshida T. et al. // J. Neurol. 2011. V. 258. P. 1998.
44. Yoshida T. et al. // Acta Neurol. Scand. 2011. V. 124. P. 104.
45. Yu J. et al. // Neurol. Asia. 2014. V. 19. P. 207. ●



**Продолжается подписка
на научно-практический журнал**

“**НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ**”

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 420 руб., на один номер – 210 руб. Подписной индекс 81610.



**Продолжается подписка
на научно-практический журнал**

“**АТМОСФЕРА. НОВОСТИ КАРДИОЛОГИИ**”

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 380 руб., на один номер – 190 руб. Подписной индекс 37211.

**Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Редакционную подписку на любой журнал издательства “Атмосфера”
можно оформить на сайте <http://atm-press.ru> или по телефону: (495) 730-63-51**