

2. Benson LN, Freedom RM. Classification of cardiomyopathies of childhood. *Prog Pediatr Cardiol.* 1992;1:4-7
3. Bresolin N, Doriguzzi C, Ponzetto C, et al. Ubidecarenone in the treatment of mitochondrial myopathies: a multi-center double-blind trial. *J Neurol Sci* 1990;100:70-80.
4. Campos Y, Huertas R, Lorenzo G, et al. Plasma carnitine insufficiency and effectiveness of L-carnitine therapy in patients with mitochondrial myopathy. *Muscle Nerve.* 1993;16:150-153
5. Carter LF, Rubin SA. The molecular and cellular biology of heart failure. *Curr Sci.* 1994;9:264-271
6. Dandurand RJ, Matthews PM, Arnold DL, Eidelman DH. Mitochondrial disease: pulmonary function, exercise performance, and blood lactate levels. *Chest* 1995;108:182-189.
7. Davies MJ, McKenna WJ. Dilated cardiomyopathy: an introduction to pathology and pathogenesis. *Br Heart J.* 1994;72(suppl):S24
8. De Stefano N, Matthews PM, Ford B, Genge A, Karpati G, Arnold DL. Short-term dichloroacetate treatment improves indices of aerobic metabolism in patients with mitochondrial disorders. *Neurology* 1995;45:1193-1198.
9. Jahoor F, Zhang X, Frazer E. Mechanism by which dichloroacetate lowers lactic acid levels: the kinetic interrelationships between lactate, pyruvate, alanine, and glucose. *Proc Soc Exp Biol Med* 1994;205:44-51.
10. Kothari SS, Sharma M. L-carnitine in children with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Indian Heart J* 1998;50:59-61.
11. Pierpont ME. Carnitine membrane transport defect: resolution of cardiac failure and preservation of cardiac function by L-carnitine. *Proceedings of the Role of L-Carnitine in Cardiomyopathies of Infancy meeting*; June 21-25, 1993; Paris, France.
12. Roe CR, Coates PM. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, vol 1. New York: McGraw Hill; 1995. p. 1501-33.
13. Schwartz ML, Cox GF, Lin AE, et al. Clinical approach to genetic cardiomyopathy in children. *Circulation.* 1996;94:2021-2038
14. Sherwood G, eds. *L- Carnitine and Its Role in Medicine: From Function to Therapy.* San Francisco, CA: Academic Press; 1992:243
15. Skinner JS. Exercise testing and exercise prescription for special cases. Philadelphia: Lea & Febiger, 1987.
16. Stacpoole PW. The pharmacology of dichloroacetate [review]. *Metabolism* 1989;38:1124-1144.
17. Taivassalo T, P.M. Matthews, N. De Stefano et al. Combined aerobic training and dichloroacetate improve exercise capacity and indices of aerobic metabolism in muscle cytochrome oxidase deficiency. *MD Consult L.L.C* 1995; 12.
18. Visioli O, Pasini E, de Giuli F, Ferrari R. Molecular mechanism of action of L-carnitine in treatment of myocardial disorders at the experimental level. In: Ferrari R, Dimauro S,
19. Wallace DC. Mitochondrial DNA variation in human evolution, degenerative disease, and aging. *Am J Hum Genet* 1995;57: 201-23.
20. Wallace DC, Brown MD, Lott MT. Mitochondrial genetics. In: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, Emery AEH, editors. *Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics.* London: Churchill Livingstone; 1996. p. 277-332.
21. Wallace DC. Mitochondrial diseases: genotype versus phenotype. *Trends Genet* 1993;9:128-33.
22. Whitehouse S, Cooper RH, Randle PJ. Mechanism of activation of pyruvate dehydrogenase by dichloroacetate and other halogenated carboxylic acids. *Biochem J* 1974;141:761-774.
23. Winter S, Jue K, Prochazka J, Francis P, Hamilton W, Linn L, et al. The role of L-carnitine in pediatric cardiomyopathy. *J Child Neurol* 1995;10(suppl 2):S45-51.

СИНДРОМ СЁГРЕНА-ЛАРСОНА

Г.Е.Руденская, Н.В.Журкова

Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

Практическая задача нашей работы - на примере редкого наследственного синдрома Сёгрена-Ларсона (ССЛ) привлечь внимание к наследственным синдромам, имеющим клиническое сходство с ДЦП, а также продемонстрировать современные возможности генетической диагностики.

Приводим собственное наблюдение, являющееся первым в России биохимически и молекулярно-генетически подтвержденным случаем ССЛ.

Больной Ш. впервые обследован в возрасте 4 л. Единственный ребенок здоровых родителей, русских, москвичей, не состоящих в кровном родстве. Семейный анамнез не отягощен. Беременность (1-я) и роды протекали физиологично, МТ при рождении 3300 г, закричал сразу. С рождения имелась выраженная кожная патология: диффузные покраснение, сухость, шелушение, отечность ("был как в панцире"), диагностирована ихтиозиформная эритродермия. Неврологическое состояние в первые дни жизни не было тяжелым. На 1-м месяце жизни был вялым сонливым, позже стал беспокоен. В 9 мес. выявлен спастический тетрапарез. К 1 г. самостоятельно не сидел, хотя ползал, пытался вставать; лепетал, понимал некоторые слова. С 1 г. приостановился в развитии, не появилось ходьбы, речи, навыков опрятности, а после 3 л. отмечена отрицательная динамика в двигательной сфере: перестал ползать, опираться на ноги. Однократно наблюдался фебрильный судорожный припадок на фоне ОРВИ. В 2,5 г. перенес острый пиелонефрит, хронических соматических заболеваний нет. Выраженность кожных изменений со временем уменьшилась. Наблюдался невропатологом с диагнозом ДЦП и дерматологом с диагнозом ихтиозиформной эритродермии, заболевания расценивались как независимые. Нарастание двигательных расстройств и данные проведенной в связи с этим МРТ (см. ниже) вызвали сомнение в диагнозе ДЦП, и семья была направлена в научно-консультативный отдел МГНЦ РАМН.

При осмотре обращают на себя внимание умеренные ихтиозиформные изменения кожи: сухость, чешуйчатое шелушение - генерализованные, больше выраженные в дистальных отделах конечностей и минимальные на лице, пигментация кожи местами обычная, местами легкая эритема; зуда нет, придатки кожи (зубы, волосы и ногти) не изменены; потоотделение не нарушено. В неврологическом статусе: спастический тетрапарез (выраженный нижний парапарез и негрубый верхний парапарез), не ходит, не опирается на ноги. Знает близких, вступает в эмоциональный контакт, проявляет нестойкий интерес к игрушкам, понимает ряд слов и выполняет простейшие инструкции; речи, навыков опрятности и самообслуживания нет, т.е. имеет место оли-

гофрения ст. выраженной имбецильности. При офтальмологическом осмотре патологии не выявлено. КТ (в 2,5 г.): легкие атрофические изменения лобных долей. МРТ (в 3,5 г.): перивентрикулярные очаги пониженной плотности вещества мозга.

Сочетание олигофрении, спастического тетрапареза (преимущественно нижнего парапареза) и ихтиоза наряду с данными МРТ позволило диагностировать ССЛ и сообщить родителям о высоком риске заболевания (25%) для последующих детей (биохимические и молекулярно-генетические данные - см. ниже).

При повторных осмотрах ребенка (до 7 л.) существенной динамики состояния не отмечено.

ССЛ (MIM № 270200) - редкое наследственное заболевание, накопление его отмечено только в Швеции, где ССЛ и был впервые описан Т. Sjogren и Т. Larsson [16, 17] (в отечественной литературе встречается также написание: Съёгрэн, Шёгрэн; Ларссон). На материале 28 больных авторы охарактеризовали клинику заболевания, продемонстрировали его аутосомно-рецессивное наследование и пришли к заключению, что все случаи являются результатом возникшей около 600 лет назад общей мутации, носителями которой являются около 1,3% населения северной Швеции. Последующее эпидемиологическое исследование в масштабах всей страны включило в себя 58 больных - членов 41 семьи: средняя частота СЛС за 1901-1977 гг. во всей стране составила 0,6 на 100 тыс. чел., частота гетерозиготного носительства - 0,5% и частота гена - 0,002, а в одном из северо-восточных графств, откуда происходило большинство семей, эти показатели достигали 10,2, 2% и 0,01 соответственно [7]. Однако ССЛ не является исключительно "шведской болезнью": будучи редким, он, однако, встречается повсеместно и описан в странах Запада - Германии, Бельгии, Голландии, Испании, США (в том числе у индейцев), Канаде и др., в странах Ближнего Востока, Японии и др. [4, 10, 12, 15]. Наше верифицированное биохимически и молекулярно-генетически наблюдение является первым в России.

Картина ССЛ достаточно характерна и включает в себя триаду облигатных признаков: врожденный ихтиоз, олигофрению и спастический тетрапарез (с преобладанием нижнего парапареза). Первой проявляется патология кожи, клинически неотличимая от врожденной небуллезной ихтиозиформной эритродермии (которая чаще встречается как самостоятельное аутосомно-рецессивное заболевание, MIM № 242100). Как правило, ихтиоз имеется уже с рождения, иногда возникает в первые месяцы жизни (у одного японского больного возник в 1 г.). Обычно ихтиоз носит генерализованный характер, особенно выражен на коже нижней части живота, шеи, спины, сгибательных поверхностях конечностей, меньше - на лице, ладонях и подошвах, иногда сопровождается зудом; эритема выражена в младенчестве, но с возрастом исчезает; потоотделение и придатки кожи не страдают. Тяжесть ихтиоза широко варьирует, но не нарастает, а нередко уменьшается, как у Ш. Гистологические и электронномикроскопические изменения кожи (папилломатоз, акантоз, гиперкератоз, пролиферация митохондрий и аппарата Гольджи в базальных клетках и др.) характерны для ихтиозиформной патологии, но специфичных для ССЛ признаков нет [8]. До появления биохимической и молекулярно-генетической пренатальной диагностики с этой целью предлагалась биопсия кожи плода после 20 нед. беременности [11]. В качестве факультативного симптома описывают кожные экхимозы в раннем возрасте.

Психоневрологические расстройства обычно не имеют обозначенного начала, но становятся явными к году из-за задержки психомоторного развития. Двигательные расстройства, обусловленные нижним спастическим парапарезом, всегда тяжелы, большинство больных, как Ш., самостоятельно не ходят; парез рук выражен гораздо меньше. Спастический тетрапарез либо умеренно прогрессирует, как у Ш. (прогрессирование может продолжаться до пубертатного периода) либо течет стационарно, и тогда психоневрологическая картина ССЛ особенно сходна с ДЦП. Степень умственной отсталости колеблется в рамках выраженной дебильности - имбецильности и не нарастает. У 1/3-1/2 больных наблюдаются эпилептические припадки. Морфологические изменения мозга, по данным разных авторов, включают в себя: 1) демиелинизацию или дисмиелинизацию белого вещества мозга и пирамидных путей; 2) диффузную атрофию мозга с глиозом; 3) гибель нейронов коры и базальных ядер.

Необлигатный, но патогномичный и ранний симптом ССЛ - белесые блестящие пятнышки на сетчатке, особенно в фовеолярной и перифовеолярной области, особенно часто они выявлялись у шведских больных [9]; в половине случаев ССЛ имеется пигментная дегенерация сетчатки [6]. Еще один факультативный симптом - умеренная низкорослость.

Межполовых различий риска и тяжести болезни не отмечают, продолжительность жизни резко не снижена, есть описания больных старше 50 л.

На основании клинической картины ССЛ обычно включают в группу "осложненных" наследственных спастических параплегий, т.е. многочисленных вариантов наследственной спастической параплегии (болезни Штрюмпеля), при которых спастическая параплегия сочетается с теми или иными сопутствующими симптомами [1, 2]. Однако, в отличие от большинства наследственных спастических параплегий, ССЛ имеет установленную биохимическую природу, возможность биохимической диагностики и тем самым может быть отнесен к наследственным болезням обмена, а именно - к болезням нарушениям обмена липопротеидов [19]. Биохимический дефект при ССЛ связан со снижением активности мембраносвязанной дегидрогеназы жирных альдегидов (FALDH) - фермента, являющегося компонентом комплекса "жирный спирт: НАД+оксиредуктаза" [14]. Не останавливаясь детально на биохимизме ССЛ [19], укажем, что его раскрытие сделало возможной практическую биохимическую диагностику ССЛ. В кожных фибробластах и в лейкоцитах периферической крови обнаруживают резкое (до 10% от нормальных показателей) снижение активности FALDH и снижение активности

всего комплекса "жирный спирт: НАД+оксиредуктаза"; еще один маркер - снижение концентрации в фибробластах и плазме гексадеканола (окисление которого нарушено в результате первичного дефекта). Имеются единичные описания "неполного" ССЛ со сглаженной клинической картиной и частичным дефицитом фермента [10]. Возможна пренатальная биохимическая диагностика. Биохимические изменения (в среднем на 50% от нормы) выявляют не только у больных, но и у гетерозиготных носителей гена.

Биохимическая диагностика ССЛ в России пока не проводится, и по инициативе рук. лаборатории наследственных болезней обмена МГНЦ РАМН, проф. К.Д.Краснопольской, кожные фибробласты больного Ш. были направлены в лабораторию наследственных болезней обмена (рук. - проф. Р.Вандерс) Академического медицинского центра Амстердамского университета (Голландия). По полученной оттуда краткой информации, диагноз ССЛ у больного Ш. биохимически подтвержден.

В настоящее время ССЛ также изучен на молекулярно-генетическом уровне. Ген ССЛ картирован в области 17p11.2. Впервые картирование было осуществлено в 1994 г. в шведских семьях, а затем многочисленными исследованиями семей разной этнической принадлежности доказана генетическая однородность ССЛ: во всем мире он вызывается одним и тем же геном [12, 13, 15], идентифицированным как ген FALDH (другое обозначение гена - ALDH10) [5]. К настоящему времени описано более 50 различных мутаций этого гена, вызывающих ССЛ: делеции, вставки, замены, нонсенс-мутации, сложные мутации и т.д.; некоторые из них встретились в единичных семьях, другие - многократно (в частности, мутация, преобладающая в Швеции), спектр выявленных мутаций продолжает расширяться [4]. В связи с молекулярно-генетическими данными обсуждаются вопросы об общности источника ССЛ, о возможных историко-географических путях распространения болезни в мире (например, о возможности "заноса" мутации в Германию шведскими солдатами во время Тридцатилетней войны и т.п.) [12]. В практическом же плане стала возможной пренатальная ДНК-диагностика [18].

Такая диагностика была проведена в семье Ш, когда родители обратились на ранних сроках беременности матери по вопросу дородовой диагностики и при выборе способа дородовой диагностики предпочли биохимической ДНК-диагностику. ДНК-диагностика введена в лаборатории молекулярной генетики Института генетики человека (директор - проф. А. Рейс) Университета Фридриха-Александра, г. Эрланген, ФРГ. Вначале исследована ДНК больного ребенка и родителей. У ребенка обнаружены две аллельные мутации в гене FALDH: мутация Asn236Ile в 5-м экзоне гена и мутация

nt111delA в 8-м экзоне, что позволило подтвердить диагноз и послужило основой последующей пренатальной диагностики. При исследовании ДНК родителей у матери обнаружено гетерозиготное носительство мутации Asn236Ile, а у отца - гетерозиготное носительство мутации nt111delA. Следующим этапом явилась собственно пренатальная диагностика (на сроке беременности 12 нед.). При исследовании ДНК амниотических клеток не было обнаружено ни одной из двух имеющихся в семье мутаций гена FALDH. Сделано заключение о благоприятном генетическом прогнозе для плода. Семья приняла решение о сохранении беременности, в настоящее время ее срок 28-29 нед.

Лечения ССЛ помимо симптоматического не существует. С учетом биохимизма ССЛ делались попытки диетотерапии - исключения или ограничения продуктов, содержащих жирные кислоты с длинной цепью и замены их жирными кислотами с цепью средней длины, но убедительного эффекта такой диеты нет.

Наше наблюдение синдрома Сёгрена-Ларсона с одной стороны указывает на наличие этого редкого заболевания в российской популяции, а с другой - еще раз свидетельствует о том, что за диагнозом "ДЦП", особенно с поражением других органов и систем, могут скрываться моногенные болезни с высоким риском повторного рождения больного ребенка. "Симулировать" различные формы ДЦП могут некоторые формы наследственных спастических параличей, врожденных непрогрессирующих атаксий, врожденных непрогрессирующих миопатий, отдельные наследственные болезни обмена. Как показывают популяционные исследования, эти заболевания не столь редки, в частности, в российских популяциях [3]. Постоянно расширяющиеся возможности надежной дородовой профилактики делают диагностику таких болезней особенно актуальной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д., Иллариошкин С.Н., Никольская Н.Н. Моногенные наследственные болезни центральной нервной системы / В кн.: Наследственные болезни нервной системы. Ю.Е.Вельтищев, П.А. Темин (ред.). М.: Медицина, 1998. - С. 99.
2. Мельничук П.В. Семейная спастическая параплегия Штрюмпеля / В кн. Болезни нервной системы. Руководство для врачей. Н.Н.Яхно, Д.Р.Штульман, П.В.Мельничук (ред.). М.: Медицина, 1995. - Т.2. - С. 207.
3. Руденская Г.Е. Наследственные болезни нервной системы в российских и среднеазиатских популяциях: клинико-генетико-эпидемиологическое исследование // Дисс. д.м.н. 1998. М. 312 с.
4. Aoki N., Suzuki H., Ito K., Ito M. A novel point mutation in the FALDH gene in a Japanese family with Sjogren-Larsson syndrome // J. Invest. Dermatol. - 2000. - Vol. 114. - P. 1065-1066.
5. De Laurenzi V., Rogers G., Hamrock D. et al. Sjogren-Larsson syndrome is caused by mutations in the fatty aldehyde dehydrogenase gene // Nature Genet. - 1996. - Vol. 12. - P. 52-57.
6. Gilbert W., Smith J., Nyhan W. The Sjogren-Larsson syndrome // Arch. Ophthalmol. - 1968. - Vol. 80. - P. 308-316.
7. Jagell S., Gustavson K., Holmgren G. Sjogren-Larsson syndrome in Sweden. A clinical, genetic and epidemiological study // Clin. Genet. - 1981. - Vol. 19. - P. 233-256.
8. Jagell S., Linden S. Ichthyosis in the Sjogren-Larsson syndrome // Clin Genet. - 1982. - Vol. 21. - P. 243-252.
9. Jagell S., Pollard W., Sandgren O. Specific changes in the fundus typical for the Sjogren-Larsson syndrome: an ophthalmological study of 35 patients // Acta Ophthalmol. - 1980. - Vol. 58. - P. 321-330.
10. Kawakami T., Saito R., Fujikawa Y. et al. Incomplete Sjogren-Larsson syndrome in two Japanese siblings // Dermatology. - 1999. - Vol. 1. - P. 93-96.

11. Kouseff B., Matsuoka L., Stenn K. et al. Prenatal diagnosis of Sjogren-Larsson syndrome // J. Pediat. - 1982. - Vol. 101. - P. 998-1001.
12. Pigg M., Antonn-Lamprecht I., Braun-Quentin C. et al. Further evidence of genetic homogeneity in Sjogren-Larsson syndrome // Acta Derm. Venereol. - 1999. - Vol. 79. - P. 41-43.
13. Rizzo W., Carney G., Lin Z. The molecular basis of Sjogren-Larsson syndrome: mutation analysis of the fatty aldehyde dehydrogenase gene // Amer. J. Hum. Genet. - 1999. - Vol. 65. - P. 1547-1560.
14. Rizzo W., Dammann A., Craft D. et al. Sjogren-Larsson syndrome: inherited defect in fatty alcohol cycle // J. Pediat. - 1989. - Vol. 115. - P. 228-234.
15. Rogers G., Rizzo W., Zlotogorski A. et al. Genetic homogeneity in Sjogren-Larsson syndrome: linkage to chromosome 17 in families of different non-Swedish origin // Amer. J. Hum. Genet. - 1995. - Vol. 57. - P. 1123-1129.
16. Sjogren T. Oligophrenia combined with congenital ichthyosiform erythrodermia, spastic paraplegia and macular retinal degeneration: a clinical and genetic study // Acta Genet. Statist. Med. - 1956. - Vol. 6. - P. 80-91.
17. Sjogren T., Larsson T. Oligophrenia in combination with congenital ichthyosis and spastic disorders: a clinical and genetic study // Acta Psychiat. Neurol. Scand. - 1957. - Vol. 32 (Suppl. 113). - P. 1-112.
18. Sillen A., Holmbgren G., Wadelius C. First prenatal diagnosis by mutation analysis in a family with Sjogren-Larsson syndrome // Prenat. Diagn. - 1997. - Vol. 17. - P. 1147-1149.
19. The metabolic and molecular bases of inherited disorders / Ch. Scriver et al. (Eds). - New York et al.: McGraw-Hill Inc., 1995. - Vol. 2. - P. 3011-3013.