

УДК 616.831-003.826-039.36-055.5/.7]-085

ЕВТУШЕНКО С.К.¹, СИМОНЯН В.А.², БЛИНДАРУК С.Г.², ВІНОКУРОВА О.Н.²,
ЕВТУШЕНКО И.С.¹, ИВАНОВА М.Ф.², ШАЙМУРЗИН М.Р.³¹Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького²ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака НАМН Украины»³Областной детский научно-практический центр нейрореабилитации, г. Донецк

АДРЕНОЛЕЙКОДИСТРОФИЯ В СОЧЕТАНИИ С АДРЕНОМИЕЛОНЕВРОПАТИЕЙ И ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНОГО ПЕРОРАЛЬНЫМ ПРИЕМОМ МАСЛА ЛОРЕНЦО

Резюме. В статье представлено современное состояние проблемы наследственной болезни обмена — аденолейкодистрофии. Описан редкий клинический случай аденолейкодистрофии в сочетании с аденомиелоневропатией и представлены результаты лабораторного, инструментального обследования пациента, данные катamnестического наблюдения на фоне проводимого патогенетического лечения больного пероральным приемом масла Лоренцо.

Благодаря этому маслу я сейчас с вами.
Glenn Stafford (2000 г.)

X-сцепленная аденолейкодистрофия (X-АЛД) — наследственная болезнь обмена, характеризующаяся демиелинизирующим поражением нервной системы в сочетании с хронической надпочечниковой недостаточностью. X-АЛД принадлежит к одной из групп болезней клеточных органелл — пероксисомным болезням и связана с накоплением в тканях и жидкостях организма насыщенных жирных кислот с очень длинной углеродной цепью (ЖКОДЦ). Заболевание развивается преимущественно у мальчиков вследствие генетического дефекта на X-хромосоме, носителями гена являются женщины [6, 7].

В 1976 году впервые было установлено накопление ЖКОДЦ в липидах головного мозга и коре надпочечников у больных с X-АЛД. В 1980 году повышенная концентрация ЖКОДЦ была отмечена в фибробластах кожи, а в 1981 году — в плазме крови, что обеспечило надежную биохимическую диагностику X-АЛД. В 1993 году идентифицирован ген, обуславливающий развитие X-АЛД. Однако точные механизмы повреждения нервной системы в связи с накоплением ЖКОДЦ остаются нераскрытыми. При X-АЛД выявляют наиболее выраженные изменения в центральной и периферической нервной системе, коре надпочечников. Характерны пластинчатые включения, состоящие из холестерина, эстерифицированного с ЖКОДЦ. Они обнаруживаются в макрофагах головного мозга, шванновских клетках и клетках Лейдига.

Традиционное мнение о редкости этого заболевания оказалось неверным. К концу 1996 года в мире выявлено более 3000 пациентов с X-АЛД. В США и Нидерландах имеются институты по изучению этого заболевания. В Украине в 2003 году С.К. Евтушенко [1] впервые был описан семейный случай X-сцепленной аденолейкодистрофии у двух детей и родного дяди по линии матери. Течение болезни у этих детей носило прогрессирующий характер и закончилось летальным исходом. Однако тогда впервые в Украине для лечения было использовано масло Лоренцо, переданное проф. Хьюго Мозером из США через христианскую миссию.

X-АЛД подразделяют на 7 фенотипов: церебральные формы (детская (ДЦ), юношеская и взрослая), аденомиелоневропатия, изолированная надпочечниковая недостаточность, бессимптомная форма при наличии биохимического дефекта, атипичная форма, симптоматическая X-АЛД у гетерозигот [2, 3].

Возраст дебюта *детской церебральной формы* заболевания приходится на $7,2 \pm 1,7$ года. В 86 % случаев неврологические и психические расстройства часто предшествуют клиническим и лабораторным признакам надпочечниковой недостаточности. Наиболее часто основными симптомами в этом возрасте являются: гиперактивное или, наоборот, аутистическое поведение, эпизоды агрессивности, проблемы обучения, снижение памяти, дефицит внимания, прогрессирующая деменция и нарушение походки. Менее частыми симптомами являются нарушения зрения и слуха; признаки надпочечниковой недостаточности. По мере

прогрессирования заболевания развивается спастический тетрапарез, слепота, глухота, судороги, не отвечающие на антиэпилептическую терапию [4, 5].

Ювенильная форма манифестирует в возрасте 10–21 года и по клиническим проявлениям сходна с ДЦ — прогрессирующая деменция, спастический тетрапарез, снижение остроты зрения и слуха, судороги.

Взрослая церебральная встречается достаточно редко и составляет 3 % от всех форм X-АЛД. Возраст манифестации основных клинических симптомов имеет достаточно широкий диапазон и колеблется от начала 3-го до 5-го десятилетия. Часто первыми признаками заболевания являются прогрессирующая деменция и шизофреноподобный синдром.

Адреномеланевропатия является наиболее частой формой X-АЛД у взрослых. Возраст начала болезни колеблется в широком диапазоне от 12 до 50 лет. Гиперпигментация кожных покровов иногда манифестирует в раннем детстве, намного лет опережая появление надпочечниковой недостаточности и неврологических расстройств. В 40 % случаев надпочечниковая недостаточность предшествует неврологической симптоматике или совпадает с ней. При неврологическом исследовании на начальных этапах выявляют нижний парапарез, снижение вибрационной чувствительности. По мере прогрессирования заболевания развивается спастический тетрапарез, нарушение всех видов чувствительности и функции тазовых органов. У большинства пациентов с течением времени присоединяются психические нарушения в виде эмоциональных и депрессивных расстройств. Продолжительность жизни очень широко варьирует и иногда вообще не изменена [5].

Изолированная надпочечниковая недостаточность встречается с частотой 10 %. При неврологическом исследовании часто обнаруживают гиперрефлексию, нарушение вибрационной чувствительности в нижних конечностях и интеллектуальные нарушения.

В 10 % случаев наблюдаются *бессимптомные X-АЛД* (при наличии биохимического дефекта) среди родственников больных с симптоматикой, но возможно, что эти состояния относятся к досимптоматической стадии болезни.

Вопросы о терапии X-АЛД стоят особенно остро, так как диагноз многим больным может быть поставлен за многие годы до начала заболевания. Первоначально для лечения больных с X-АЛД использовали глицеротриолеатное масло, при применении которого отмечалось снижение уровня ЖКОДЦ на 30–40 %. Следующим этапом было назначение эруковой кислоты (С22-1) в сочетании с олеиновой в смеси 1 : 4. Эта смесь известна под названием масла Лоренцо.

В литературе мы не встретили четких данных о возможном сочетании таких форм, как адренолейкодистрофия и адреномеланевропатия, а это сочетание вполне возможно и может быть выделено как самостоятельная форма — адренолейкомиелодистрофия. Ниже мы приводим описание случая диагностики сочетания адренолейкодистрофии и адреномеланевропатии и возможности лечения маслом Лоренцо.

Пациент, 20 лет, проживающий в Черкасской области, поступил в клинику неврологии ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака НАМН Украины» в июне 2011 года с жалобами на снижение памяти, изменения речи, слабость в конечностях, шаткость при ходьбе.

С раннего возраста отмечалась диффузная гиперпигментация. Развитие по возрасту. В детском возрасте частые ацетонемические состояния. С 14 лет наблюдается у эндокринолога по поводу хронической надпочечниковой недостаточности, с 15 лет принимает кортинеф и преднизолон. С 16 лет постепенно narosли вышеизложенные жалобы.

При обследовании: со стороны внутренних органов патологических изменений не выявлено. Обращает на себя внимание диффузная пигментация кожи по типу интенсивного загара, особенно локтей, колен, ягодиц, усиленный ладонный рисунок, крыловидные лопатки (рис. 3–6).

Общий анализ крови, мочи, биохимические показатели сыворотки крови в норме. Кортизол сыворотки крови в динамике — 20,6–160–195 нмоль/л (норма — 190–750), 17-ОКС суточной мочи — 5,8 (норма — 3,6–20,7). УЗИ надпочечников изменений не выявило. Острота зрения VOD — 0,5; VOS — 0,5; глазное дно без видимой патологии.

ЭНМГ при поступлении: скорость проведения возбуждения по двигательным волокнам правого локтевого нерва — 45 м/с, левого срединного нерва — 37 м/с, правого большеберцового нерва — 12 м/с, левого большеберцового нерва — 16 м/с, правого малоберцового нерва — 24 м/с, левого малоберцового нерва — 16 м/с, по чувствительным волокнам левого срединного нерва — 48 м/с, левого малоберцового нерва — 6 м/с (рис. 1, 2).

ЭНМГ через 6 месяцев — без отрицательной динамики.

ЭЭГ: регистрируется доминирующий патологический высокоамплитудный ритм дельта-диапазона преимущественно в теменно-височно-затылочных отведениях слева, фотостимуляция и гипервентиляция выявляет нарастающее количество спайков и комплексов «острая — медленная волна», свидетельствующих об эпилептиформной активности мозга.

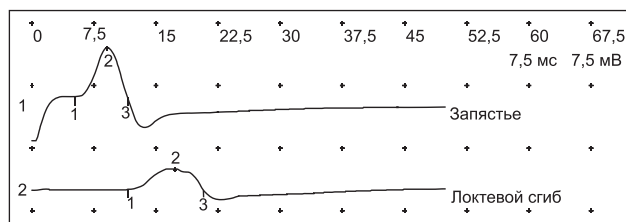


Рисунок 1

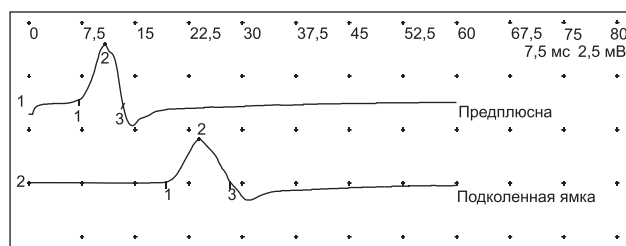


Рисунок 2



Рисунок 3



Рисунок 6



Рисунок 4



Рисунок 7



Рисунок 5



Рисунок 8

КВП — заключение: удлинение комплекса P200-N200 — нарушение кратковременной памяти, механизмов ориентации и внимания и процесса сравнения с известными образами при исследовании пространственного и математического паттерна.

Удлинение P300 — нарушение переработки информации и модально-специфической рабочей памяти в процессах принятия решения при исследовании всех паттернов и систем памяти.

Удлинение N400 — нарушение семантического и ассоциативного (эпизодического) понимания и памяти. Отсутствие P600 свидетельствует о поражении подкорковых структур ганглиев.

Удлинение времени сенсомоторной реакции.

Отсутствие дифференциации между значимыми и незначимыми стимулами при исследовании эмоционально-образного паттерна и эпизодической памяти.

Данные свидетельствуют о выраженной теменно-лобно-гиппокампальной когнитивной дисфункции.

МРТ головного мозга: в белом веществе теменно-затылочной области с двух сторон, в мозолистом теле, а также в глубинных отделах белого вещества височных долей визуализируются зоны с нечеткими, неровными контурами повышенного МР-сигнала, участок аналогичного МР-сигнала визуализируется в колоне мозолистого тела, ножек мозга и основания варолиевого моста.

МРТ головного мозга спустя 6 месяцев — без отрицательной динамики.

На основании жалоб, результатов длительных обследований, клинического мониторинга, консультаций окулиста, гепатолога установлен диагноз: аденолейкомаиодистрофия с полиневропатией, умеренным тетрапарезом, атаксией, дислексией, когнитивными нарушениями.

Была проведена дезинтоксикационная (реосорбилакт) и метаболическая (нейротропин, тиотриазолин, гептрал) терапия. В течение последующих 6 месяцев пациент принимал масло Лоренцо (рис. 7, 8) в сочетании с низкожировой

диетой. На фоне лечения отмечается стабилизация процесса и улучшение состояния в виде уменьшения выраженности атактического синдрома, улучшения памяти и внимания. В настоящее время пациент продолжает прием масла Лоренцо, таблеток глицерина, обладающего кортикотропной и надпочечниковой активностью, и кортинаефа. Катамнез через 1 год: когнитивные функции и походка несколько улучшились, атаксии практически нет. Терапию продолжает.

Таким образом, наш опыт наблюдения за подобными больными показал, что ранняя постановка диагноза и патогенетическая терапия (масло Лоренцо и кортикотропная терапия) существенно замедляют развитие инвалидизирующих симптомов.

Список литературы

1. Євтушенко С.К., Перепечаенко Ю.М. Семейный случай X-сцепленной аденолейкодистрофии и попытка лечения маслом Лоренцо // *Международный неврологический журнал*. — 2005. — № 4 (4). — С. 70-75.
2. Серков С.В. Нейрорентгенология в диагностике нейроидистрофии / С.В. Серков [и др.] // *Медицинская визуализация*. — 2003. — № 2. — С. 77-90.
3. Аверьянов Ю.Н., Черняк З.В., Зенков Л.Р., Торопина Г.Г. X-сцепленная аденолейкодистрофия // *Практическая неврология*. — 2001. — С. 292-303.
4. Краснопольская К.Д., Шехтер О.В., Руденская Г.Е., Вандерс Р. Полиморфизм клинической манифестации детской церебральной формы X-сцепленной аденолейкодистрофии // *Неврологический журнал*. — 2000. — Т. 5, № 1. — С. 9-14.
5. Мозолевский Ю.В., Солоха О.А. Аденомиелонеуропатия с надпочечниковой недостаточностью и алопецией (клиническое наблюдение) // *Русский медицинский журнал*. — 2000. — № 10. — С. 440-442.
6. Tchitcherina E.B. *Haarveranderingen bei Patienten mit Adrenoleukodystrophie*. — Inag-Dissertation, Marburg, 1999. — V. 83.
7. Moser H.W. *Adrenoleukodystrophy: phenotype, genetics, pathogenesis and therapy* // *Brain*. — 1997. — V. 120. — P. 1485-508.

Получено 30.07.12 □

Євтушенко С.К.¹, Симонян В.А.², Бліндарук С.Г.², Вінокурова О.Н.², Євтушенко І.С.¹, Іванова М.Ф.², Шаймурзін М.Р.³

¹Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

²ДУ «Інститут невідкладної і відновної хірургії ім. В.К. Гусака НАМН України»

³Обласний дитячий науково-практичний центр нейрореабілітації, м. Донецьк

АДЕНОЛЕЙКОДИСТРОФІЯ В ПОЄДНАННІ З АДЕНОМІЕЛОНЕВРОПАТІЄЮ ТА ЛІКУВАННЯ ХВОРОГО ПЕРОРАЛЬНИМ ПРИЙОМОМ ОЛІЇ ЛОРЕНЦО

Резюме. У статті наведений сучасний стан проблеми спадкової хвороби обміну — аденолейкодистрофії. Описаний рідкісний клінічний випадок аденолейкодистрофії в поєднанні з аденомиелоневропатією і наведені результати лабораторних та інструментальних обстежень пацієнта, дані катамнестичного спостереження на тлі проведеної патогенетичної терапії хворого пероральним прийомом масла Лоренцо.

Ключові слова: аденолейкодистрофія, аденомиелоневропатія, олія Лоренцо.

Yestushenko S.K.¹, Simonyan V.A.², Blindaruk S.G.², Vinokurova O.N.², Yestushenko I.S.¹, Ivanova M.F.², Shaymurzin M.R.³

¹Donetsk National Medical University named after M. Gorky

²State Institution «Institute of Urgent and Reconstructive Surgery named after V.K. Gusak of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Donetsk

³Regional Children's Scientific and Practical Centre of Neurorehabilitation, Donetsk, Ukraine

ADRENOLEUKODYSTROPHY IN ASSOCIATION WITH ADRENOMYELONEUROPATHY AND TREATMENT OF PATIENT USING LORENZO'S OIL ORALLY

Summary. The article deals with present-day state of the problem of hereditary metabolic disorder — adrenoleukodystrophy. Rare clinical case of adrenoleukodystrophy in association with adrenomyeloneuropathy is described, and findings of laboratory, instrumental examination of patient are presented, as well as data on catamnestic follow-up secondary to pathogenetic treatment of a patients using Lorenzo's oil orally.

Key words: adrenoleukodystrophy, adrenomyeloneuropathy, Lorenzo's oil.