© Коллектив авторов, 2014

Наталия Симановски[1], Хана Маайан[2]

СЕМЕЙНАЯ ДИЗАВТОНОМИЯ

[1]Отделение рентгенологии, [2]отделение педиатрии Медицинского Центра Хадасса при Медицинской школе Еврейского Университета, Иерусалим, Израиль

Natalia Simanovsky[1], Chana Maayan[2]

FAMILIAL DYSAUTONOMIA

[1]Department of Medical imaging, [2]Department of Pediatrics, Hadassah Medical Center, Mount Scopus, Jerusalem, Israel

Семейная дизавтономия (СД) (OMIM 223900) является тяжелым аутосомно-рецессивным заболеванием из группы сенсорных и автономных нейропатий и встречается исключительно среди ашкеназских евреев. В соответсвии с частотой мутантного гена (IKBKAP) в России сегодня проживают минимум 162 человека с этим заболеванием. Поражение нервных клеток вегетативной нервной системы приводит к нарушению функций, контролируемых этой системой. СД является фатальным заболеванием, и только 50% больных достигают возраста 30 лет. Однако своевременная диагностика заболевания может облегчить страдание больных, а также уменьшить связанный с этим стресс их семей.

Ключевые слова: *семейная дизавтономия, сенсорная нейропатия, автономная нейропатия.*

Familial dysautonomia (FD) (OMIM 223900) is a severe autosomal recessive disease from the group of sensory and autonomic neuropathies and is found exclusively among Ashkenazi Jews. According to the frequency of the mutations in the *IKBKAP* gene in Russia, today there are at least 162 people living with the disease. The defeat of the nerve cells of the vegetative nervous system leads to a dysfunction in this system. FD is a fatal disease with only 50% of patients reaching the age of 30 years old. However, timely diagnosis of the disease can ease the suffering of patients and reduce the associated stress of their families.

Key words: *familial dysautonomia, sensory neuropathy, autonomic neuropathy.*

Семейная дизавтономия (СД) (OMIM 223900) является тяжелым аутосомно-рецессивным заболеванием и встречается исключительно среди ашкеназских евреев. Диагноз ставится на основании типичной клинической картины (трудности вскармливания, рвота, аспирационная пневмония, резкие изменения артериального давления – АД, мышечная гипотония, отсутствие нормального слезоотделения) и генетического анализа, возможного с 2001 г. СД относится к группе наследственных сенсорных и автономных нейропатий (HSNAIII) и известна также под названием синдрома Riley–Day. СД была впервые описана Riley и соавт. в 1949 г. [1]. Они впервые отметили уменьшение слезоотделения как один из симптомов заболевания. В 1963 г. Smith и Dancis описали два дополнительных симптома: отсутствие реакции аксонов на внутрикожное введение гистамина и отсутствие грибовидных сосочков на языке [2, 3].

Частота мутации при СД варьирует от 1:17 (среди евреев-выходцев из Польши) до 1:32, частота заболевания составляет 1:3703 рождений ашкеназских евреев [4, 5]. В России сегодня проживает около 1 млн ашкеназских евреев, и, возможно, что с 1990 г. родились 600 000 детей. Мы не знаем, сколько больных СД есть среди них, но, основываясь на приведенных данных,

Контактная информация:
Наталия Симановски – старший лектор отделения рентгенологии Медицинского Центра Хадасса при Медицинской школе Еврейского Университета
Адрес: п/я 24935, Иерусалим, Израиль 91120
Тел.: (972) 508-946-492,
E-mail: natalias@hadassah.org.il; siman303@zahav.net.il
Статья поступила 20.01.15,
принята к печати 28.01.15.

Contact information:
Natalia Simanovsky – Senior Lecturer, Hebrew University Medical School Pediatric Radiologist, Department of Medical imaging, Hadassah Medical Center
Address: POB 24035, Jerusalem Israel 91120
Tel.: (972) 508-946-492,
E-mail: natalias@hadassah.org.il; siman303@zahav.net.il
Received on Jan. 20, 2015;
submitted for publication on Jan. 28, 2015.

можно предполагать, что в России сегодня проживают минимум 162 человека с этим заболеванием. Возможно, что число таких больных несколько ниже из-за смешанных браков. У значительной части этих больных СД, возможно, не диагностирована, или поставлен диагноз другого заболевания. С 1990 г. диагноз СД был поставлен 5 иммигрантам из России после их прибытия в Израиль. Еще у 2 братьев, умерших в России, диагноз был установлен посмертно, ретроспективно.

Генетика. В 1993 г. был обнаружен ген СД на длинном плече хромосомы 9 (9q31) и идентифицирован как *IKBKAP* (ингибитор энхансера гена легкой цепи каппа-белка В-клеток) [OMIM 603722] [6]. Более 99,5% больных имеют одинаковую мутацию, приводящую к делеции 20-го интрона в информационной матричной РНК (mRNA). Эта мутация не вызывает полной инактивации гена. Существует различная степень экспрессии гена в различных тканях. Другая минорная мутация, R696P, была обнаружена у остальных 0,5% пациентов. С открытием гена СД в нескольких больницах Израиля были введены программы генетического скрининга популяции с целью выявления носителей гена СД. Генетическая консультация предлагается всем семьям с СД и является бесплатной в рамках государственного страхования здоровья.

Симптомы. Поражение нервных клеток вегетативной нервной системы приводит к нарушению функций, контролируемых этой системой. Первые симптомы появляются в младенчестве и включают трудности вскармливания, задержку роста, мышечную гипотонию, отсутствие слез, частые легочные инфекции и проблемы регуляции температуры тела. В возрасте нескольких месяцев могут появиться длительные апноэ, приводящие к цианозу. Приступы задержки дыхания обычно прекращаются к возрасту 6 лет. У подростков и взрослых часто развивается хроническое заболевание легких из-за нарушения глотания, повторного рефлюкса пищи из желудка в пищевод и повторных легочных аспираций. Развитие сколиоза усугубляет проблемы дыхания благодаря рестриктивному компоненту. Наблюдаются такие явления, как энурез, повторные рвоты, пониженная чувствительность к боли и к изменениям температуры, сколиоз, нарушения равновесия и координации. Повышенная хрупкость костной ткани приводит к повышенному риску переломов.

Может наблюдаться ортостатическая гипотония с головокружением и обмороками. Во время нервного возбуждения или во время приступа рвоты АД может сильно повыситься. Могут наблюдаться нарушения функции почек и сердца.

У отдельных пациентов отмечается отставание в развитии, с более поздним началом ходьбы и речи. Примерно у $^1/_3$ пациентов отмечаются проблемы с обучением из-за неспособности к длительной концентрации внимания, и они нуждаются в специальной помощи в школе. С возрастом развиваются атрофия зрительных нервов и ухудшение зрения. Взрослые пациенты могут страдать от нарушения равновесия и нуждаются в поддерживающих приспособлениях при ходьбе.

Одним из отличительных признаков СД являются так называемые кризы в ответ на стресс разного происхождения. Такие кризы включают рвоту, тахикардию,повышение АД, повышенное потоотделение, слюнотечение, неравномерную окраску кожи и негативные эмоции.

Лечение больных СД симптоматическое и включает меры по адекватному кормлению и предотвращению рефлюкса с помощью приема пищи, лекарственных препаратов, а также при помощи гастростомии и фундупликации желудка. Для лечения и предотвращения ортостатической гипотонии рекомендуются приседания, наклоны, давления на живот, упражнения для ног, ношение эластичных носков. В случае брадиаритмии может понадобиться имплантация искусственного водителя ритма. Регулярное применение глазных капель понижает риск изъязвления роговицы. Некоторым больным необходимо оперативное лечение сколиоза, так как сколиоз приводит к ухудшению легочной вентиляции. Регулярная дыхательная физиотерапия и упражнения для предотвращения контрактур суставов необходимы всем больным. При любых оперативных вмешательствах необходимо особое внимание к адекватной гидратации.

СД является фатальным заболеванием, и только 50% больных достигают возраста 30 лет. Однако своевременная диагностика заболевания может облегчить страдание больных, а также уменьшить связанный с этим стресс их родителей и семей.

Очевидно, что в Израиле подозрение на СД возникает у педиатров чаще, поскольку это заболевание встречается значительно чаще. Несмотря на редкость этого заболевания, мы надеемся, что данный краткий обзор поможет врачам в выявлении и диагностике СД в России.

Литература

1. *Riley CM, Day RL, Greeley DM, Langford WS*. Central autonomic dysfunction with defective lacrimation: report of five cases. Pediatrics. 1949; 3: 468–478.

2. *Smith AA, Dancis J*. Response to intradermal histamine in familial dysautonomia: a diagnostic test. J. Pediat. 1963; 63: 889–894.

3. *Smith AA, Farbman A, Dancis J*. Absence of taste-bud papillae in familial dysautonomia. Science. 1965; 147: 1040–1041.

4. *Maayan C, Kaplan E, Shahar S, Peleg O, Godfrey S*. Incidence of familial dysautonomia in Israel 1977–1981. Clin. Genet. 1987; 32: 106–108.

5. *Lehavi O, Aizenstein O, Bercovich D, Pavzner D, Shomrat R, Orr-Urtreger A, Yaron Y*. Screening for Familial Dysautonomia in Israel: Evidence for Higher Carrier Rate among Polish Ashkenazi Jews. Genetic Testing. 2003; 7 (2): 140–142.

6. *Slaugenhaupt SA, Blumenfeld A, Gill SP, Leyne M, Mull J, et al*. Tissue-specific expression of a splicing mutation in the *IKBKAP* gene causes familial dysautonomia. Am. J. Hum. Genet. 2001; 68: 598–605.