

## В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

УДК:616.8:616.5-003.871-007-053.1-079.4

С.К. Евтушенко<sup>1</sup>, Д.А. Филимонов<sup>1,2</sup>, И.С. Луцкий<sup>1</sup>, Е.А. Марусиченко<sup>1,2</sup>, С.Ф. Гараган<sup>2</sup>

### НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ФОРМЫ НЕЙРОИХТИОЗА: ОТ СИНДРОМАЛЬНОГО ПОДХОДА К ВЕРИФИКАЦИИ ДИАГНОЗА

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького<sup>1</sup>  
Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака<sup>2</sup>, г. Донецк

**Резюме.** В статье изложены современные литературные данные об основных клинических синдромах и диагностических критериях нейроихтиоза — гетерогенной группе наследственных заболеваний, проявляющихся ихтиозом различной степени выраженности в сочетании с поражением нервной системы. Сделан упор на клинических особенностях отдельных нозологических форм нейроихтиоза. Представлен диагностический паттерн для обследования пациента с предположительным нейроихтиозом. Приведено собственное клиническое наблюдение, демонстрирующее важность клинического осмотра и анализа анамнестических данных в верификации нозологической формы нейроихтиоза.

**Ключевые слова:** ихтиоз, нервная системы, кожа, наследственные заболевания

Нейрокожные заболевания представляют собой гетерогенную группу болезней, преимущественной наследственной природы, характерным клиническим синдромом которых является сочетанное поражение нервной системы и кожных покровов [1–3, 30]. Среди данных заболеваний можно выделить особую подгруппу нейроихтиозов — болезней, проявляющихся ихтиозом различной степени выраженности в сочетании с поражением нервной системы.

Несмотря на различие в генетических аномалиях, приводящих к различным нозологическим формам нейроихтиоза, кожные проявления данных заболеваний при поверхностном объективном осмотре выглядят достаточно однотипно, что создает определенные трудности для практикующего врача при дифференциальной диагностике. Проблема усугубляется и тем, что выраженность ихтиоза может быть различной, также как и локализация поражений, а ряд пациентов на ранних стадиях заболевания могут маскировать косметический дефект с помощью увлажняющих лосьонов [30]. Особые трудности возникают при наличии у пациента подозрения на эндокринную патологию, например, сахарный диабет или гипотиреоз. Данные факты обуслов-

ливают необходимость тщательного осмотра и оценки не только неврологических синдромов, но и любых кожных проявлений.

Несмотря на определенные сложности, углубленный объективный осмотр и тщательный анализ анамнеза заболевания позволяют в большинстве случаев заподозрить конкретную нозологическую форму нейроихтиоза [10, 35]. Наиболее очерченная картина наблюдается при дебюте ихтиоза с первых недель жизни, особенно в сочетании с тяжелыми неврологическими синдромами. В данных случаях диагноз может быть подтвержден наличие определенных биохимических маркеров в крови. Вместе с тем, поздний дебют заболевания может представлять собой определенные диагностические трудности и требовать углубленного генетического анализа [13].

Достижения генетики последних лет позволили не только идентифицировать генетические дефекты при различных нейрокожных заболеваниях и объединить их в группу нейроихтиозов, но выделить наиболее распространенные и клинически очерченные формы [10, 30, 35].

**Синдром Шагрена-Ларсона.** Одним из вариантов наследственных вариантов параплегии в сочетании с нейроихтиозом является синдром Шагрена-Ларсона, впервые описанный в 1957 г. среди населения Швеции неврологами Шагреном и Ларсеном [16]. В последующем было установлено, что заболевание встречается и в других странах, однако в Швеции оно наиболее распространено (считается, что 1 % населения северной Швеции являются носителями), что по-видимому связано с эффектом «основателя» [12]. Синдром Шагрена-Ларсона включает в себя триаду симптомов: спастическую параплегию, ихтиоз и когнитивные нарушения. Ген, мутация которого вызывает болезнь, локализуется на 17-й хро-

мосоме и наследуется по аутосомно-рецессивному типу (для развития болезни у ребенка оба родителя должны быть носителями) [17].

Генетический дефект при синдроме Шагрена-Ларсона вызывает дефицит активности жировой альдегид-дегидрогеназы (FALDH), которая катализирует оксидацию жирового альдегида в жировую кислоту. Дефицит фермента вызывает избыточное накопление в клеточных мембранах и миелине жирных альдегидов, которые связывается с фосфатидилэтаноламином, вызывая миелинопатию [33]. Кожные проявления синдрома связаны с накоплением в кератоцитах алифатических спиртов и лейкотриена В4, что также обусловлено дефицитом FALDH [40].

Ихтиоз часто является первым симптомом заболевания, начиная с раннего детского возраста. У 30 % больных ихтиоз манифестирует в неонатальном периоде. В отличие от других форм ихтиоза, для синдрома Шагрена-Ларсона характерен зуд кожных покровов [12, 16].

Спастическая параплегия или тетраплегия развивается в течение первого десятилетия жизни и часто приводит к нарушению повседневной активности. Часто параплегия ассоциируется с высоким риском развития контрактур. Задержка умственного развития отмечается с двухлетнего возраста, однако, чаще всего в течение длительного времени она не вызывает социальной дезадаптации. У 30 % пациентов могут возникать судорожные пароксизмы [17].

Специфическая терапия синдрома Шагрена-Ларсона не разработана. Для лечения ихтиоза возможно использование кремов с альфа-гидроксикислотами (молочной кислотой, мочевиной, салициловой кислотой). Перспективным для уменьшения зуда считается применение ингибитора синтеза лейкотриенов-В4 зилеутона [37]. В литературе имеются единичные сообщения, что диета с повышенным содержанием триглицеридов со средней длиной цепей может уменьшать явления ихтиоза. Согласно данным ряда авторов, использовании баклофена и ботулотоксина для коррекции спастичности не достаточно эффективно [17, 37]. Некоторым пациентам может потребоваться хирургическое вмешательство вследствие формирования контрактур [12, 16].

В настоящее время патогенетическая терапия синдрома Шагрена-Ларсона не разработана. В течение последних десятилетий были предприняты неоднократные попытки разработать препарат, препятствующий накоплению жирных кислот, однако, учитывая поликомпонентные эффекты FADH-мутации и отсутствие знаний о роли конкретных ли-

пидов в развитии определенных клинических синдромов данные попытки не были успешны. В ходе *in-vitro* исследований была продемонстрирована способность стерилamina блокировать накопление длинных цепей фосфатидилэтаноламина (ответственного за формирование миелинопатии), однако, препарат обладал выраженными цитотоксическими свойствами. В настоящий момент проводится вторая фаза клинических исследований нетоксичного соединения NS2 (2-[3-amino-6-chloro-quinolin-2-yl]-propan-2-ol; Aldeyra Therapeutics, Lexington, MA, USA) в виде крема, способного замедлить развитие кожных проявлений [16, 30].

**Синдром Чанарина-Дорфмана.** Синдром Чанарина-Дорфмана (neural lipid storage disease with ichthyosis) представляет собой наследственной заболевание, относящееся к нарушению обмена триглицеридов [26]. Генетический дефект обусловлен мутацией гена CGI-58, ответственного за гидролиз триглицеридов [27]. Клинические проявления включают поражение кожи по типу сухой врожденной эритродермии, миопатию, катаракту, нейросенсорную глухоту, атаксию, нистагм, жировую дистрофию печени, кардиомиопатию, задержку умственного развития. У ряда пациентов могут быть сохранены умственные способности и функция печени. Прогрессирующая нейродегенерация не характерна для данной патологии [6, 30].

Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно. При патоморфологии кожи, кроме характерных для врожденной небуллезной ихтиозиформной эритродермии признаков, выявляются липиды в клетках базального и зернистого слоев эпидермиса.

Патогномоничным лабораторным критерием считается появление в периферической крови вакуолизированных нейтрофильных гранулоцитов. Для верификации диагноза показан генетический анализ на мутацию гена CGI-58(ABHD5) [6, 38]. Специфическое лечение не разработано, однако, увлажняющие средства могут уменьшить выраженность кожных проявлений [19, 26].

**Болезнь Рефсума.** Болезнь Рефсума — аутосомно-рецессивное заболевание, в основе которого лежит нарушение липоидного обмена — блокирование процесса разрушения фитановой кислоты и накопление в организме 3,7,11,15-тетраметилгексадексановой кислоты [31]. Заболевание также известно как наследственная сенсорно-моторная невропатия IV типа [30].

Генетический дефект заключается в мутации гена PNH, ответственного за синтез фитанол-коэнзим-А-гидроксилазы. Данный белок участвует в пероксисомальной оксидации

фитановой кислоты, поступающей в организм с пищей. Заболевание дебютирует с позднего детства в виде снижения зрения (вследствие пигментного ретинита), аносмии. В течение 10-15 лет развивается клиника полинейропатии, ихтиоз, атаксия, глухота, поражение зубов. У ряда пациентов наблюдаются нарушения ритма сердца. Описаны случаи внезапной смерти вследствие быстрого выброса в кровь большого количества фитановой кислоты на фоне инфекции или стресса [4, 11].

Ведущим диагностическим критерием является увеличение в крови фитановой кислоты более 200 мкмоль/л при норме менее 3 мкмоль/л [8, 20, 22]. Важное значение имеют признаки поражения глаз в виде пигментного ретинита (симптом «перца и соли» на глазном дне), концентрического сужения лицевых полей зрения. Врожденный ихтиоз характеризуется сухостью и шелушением кожи генерализованного характера или преимущественно в области кистей и стоп. У большинства больных при генетическом исследовании выявляется мутация гена РНУН, однако в 10 % случаев болезнь ассоциируется с мутацией гена PEX7 [9, 22].

В качестве терапии относительной эффективностью обладает плазмаферез (для уменьшения уровня фитановой кислоты), а также специальная диета — категорически противопоказаны все виды сыра, говядина, молоко с большим процентом жирности, сливки [30]. По данным ряда авторов, следование данной диете способствует снижению уровня фитановой кислоты на 50–70 %, а также уменьшению выраженности атаксии и полиневропатии [20, 22, 29]. Тем не менее, несмотря на диету, глухота и пигментный ретинит обычной не регрессируют. В последнее время предложено применение орлистата (специфический ингибитор желудочно-кишечных липаз) для уменьшения всасывания фитановой кислоты.

**Болезнь Гоше 2 типа.** Болезнь Гоше представляет собой самую распространённую форму лизосомных болезней накопления. Генетический дефект фермента представлен мутацией гена GBA, кодирующего фермент глюкоцереброзидазу, что приводит к накоплению глюкоцереброзида во головном мозге и других органах, включая селезёнку, печень, почки, лёгкие, костный мозг [36].

Кожные формы в виде врожденного ихтиоза характерны для II типа заболевания — нейронопатической инфантильной формы. Средний возраст дебюта неврологических проявлений — 3–5 месяцев. Неврологические осложнения (тяжелые судорожные приступы, гипертонус, апноэ, выраженная задержка умственного развития) проявляются к 6 месяцам [36].

Специфическое лечение не разработано. В настоящий момент проводятся клинические исследования эффективности имуглуцеразы (рекомбинатная человеческая глюкоцереброзидаза, Cerezyme, Genzyme Corporation, Cambridge, MA) [39].

**Синдром ELOVL4.** Относительно недавно описанной формой нейроихтиоза является синдром ELOVL4 — заболевание, проявляющееся нарушением синтеза жирных кислот с очень длинными цепочками (very-long-chain fatty acids) [5]. У рецессивных носителей данного гена описана клиника нейроихтиоза в сочетании с фармакорезистентным судорожным синдромом, спастической тетраплегией, задержкой умственного развития. Доминантная форма болезни проявляется ювенильной макулярной дистрофией без нейроихтиоза (синдром Штаргардта) [7]. В ряде случаев болезнь имитирует синдром Шагрена-Ларсона [5, 7]. Специфическое лечение не разработано.

**Множественная сульфатазная недостаточность.** Множественная сульфатазная недостаточность — редкое аутосомно-рецессивное наследственное заболевание из группы лизосомных болезней накопления. Генетический дефект заключается в мутации SUMF1-гена, что проявляется в недостаточности формилглицин-синтезирующего фермента, активирующего некоторые сульфатазы [14]. При снижении активности данного фермента отмечается накопление сульфатов в различных органах и тканях [32].

Клиническая картина заболевания напоминает объединяет позднюю инфантильную форму метахроматической лейкодистрофии, мукополисахаридоза и нейроихтиоза. Пациенты страдают аномалиями скелета, задержкой умственного развития, глухотой, отмечается гепатоспленомегалия [18, 25, 32]. Специфическое лечение не разработано.

#### **Другие наследственные формы ихтиоза**

Достижения генетики последних лет позволили идентифицировать ряд новых синдромов, ранее объединявшихся под термином «наследственный нейроихтиоз». К таким синдромам относят: **MEDNIK** (mental retardation, enteropathy, deafness, peripheral neuropathy, ichthyosis and keratoderma — задержка умственного развития, энтеропатия, глухота, периферическая нейропатия, ихтиоз, кератодерма), **CEDNIK** (cerebral dysgenesis, neuropathy, ichthyosis and keratoderma — церебральная дисгенезия, ихтиоз, кератодерма), **ARC** (arthrogryposis-renal dysfunction-cholestasis — артрогрипоз, почечная недостаточность, холестаза), **TAY** (ихтиоз, «ломкие» волосы, низкий рост, иммунодефицит) [15, 21, 23, 24, 28, 34, 41].

**Таблица 1.** Диагностический паттерн при выявлении нейроихтиоза (Rizzoetal., 2012) [30]

Клинические методы	Лабораторные методы	Генетические методы
Объективный осмотр Офтальмологический осмотр Аудиометрия, исследование слуховых вызванных потенциалов МРТ головного мозга ЭНМГ Рентгенография скелета по показаниям	Анализ крови на вакуолизированные нейтрофилы Печеночные пробы, КФК Церулоплазмин Глюкозаминогликаны в моче Энзимологический анализ (сульфатазы, FADH) Гликозилированный трансферин) Биопсия кожи Микроскопия волоса	ДНК-секвенирование Сравнительная геномная гидридизация

**Диагностика наследственных форм нейроихтиоза.** К сожалению, зачастую диагноз «нейроихтиоз» откладывается до появления сочетанного клинически очерченного поражения нервной системы и кожи [30]. Однако, даже когда принадлежность кожных и неврологических синдромов к единому процессу становится очевидной, достоверная верификация заболевания остается затруднительной. При выявлении синдрома нейроихтиоза рекомендуется использовать следующий диагностический паттерн (таблица 1):

Таким образом, определение нозологической формы нейроихтиоза представляет собой сложную и трудоемкую задачу. Однако, в ряде случаев уже на этапе клинического осмотра и анализа анамнеза заболевания, возможно заподозрить определенный вариант нейроихтиоза.

В подтверждение тому приводим клиническое наблюдение: в клинику ангионеврологии ИНВХ им. В.К. Гусака поступил пациент Т., 26 лет с жалобами на выраженную слабость и скованность в ногах, усиливающуюся при ходьбе, боли и судороги в икроножных мышцах, провоцируемые физической нагрузкой и регрессирующие в покое, шаткость в темное время суток, императивные позывы к мочеиспусканию.

**Анамнез заболевания:** пациент заболел в возрасте 21 год, когда заметил нарастающую слабость в ногах при длительной ходьбе, боли в голених при физической нагрузке. Обследовался по месту жительства, исключался эндартериит нижних конечностей, синдром Рейно. Консультирован неврологом, проведена МР-томография

головного мозга, которая выявила небольшие единичные очаги у задних отделов боковых желудочков, единичный очаг у переднего рога левого бокового желудочка с сигналом, идентичным ликвору. Лечился в неврологическом отделении по месту жительства, выставлен диагноз «вялотекущий рассеянный энцефаломиелит с спастическим парапарезом». Терапия глюкокортикостероидами не привела к улучшению состояния. В 2010 году определена III группа инвалидности. В дальнейшем спастический парапарез прогрессировал, пациент неоднократно лечился в неврологическом отделении, получал курсы метаболической и сосудистой терапии, без эффекта. Консультирован неврологом ИНВХ, госпитализирован для уточнения диагноза и лечения.

**Анамнез жизни:** туберкулез, венерические заболевания, вирусные гепатиты, малярию в анамнезе отрицает. В анамнезе врожденный ихтиоз, ветряная оспа. Со слов, у матери беременность и роды протекали без осложнений, в детстве рос и развивался соответственно возрасту. Состоял на учете у невролога с 1996 г. по



**Рис. 1.** Пациент Т., 26 лет. Гиперкератоз кожи кистей и стоп

1998 г. по поводу состояния после перенесенной ЧМТ, сотрясения головного мозга.

**Объективно:** общее состояние удовлетворительное. Видимые слизистые обычной окраски. На коже туловища, рук и особенно ног выраженный гиперкератоз (рис. 1).

**Неврологический статус:** ориентирован верно. Глазные щели  $D < S$ , зрачки  $D = S$ . Заднеядерный офтальмопарез. Сглажена левая НГС. Легкая девиация кончика языка влево. Субкортикальные знаки. Сухожильные рефлексы с рук оживлены  $S > D$ , патологические кистевые знаки Якобсона-Ласка, Гофмана, Росслоримо, коленные — высокие  $S > D$ , с расширенной рефлексогенной зоной, Гордон-II, ахилловы  $S > D$ , поликинетичны. Мышечный тонус в ногах резко повышен по спастическому типу (4 балла по шкале Эшуорта). В позе Ромберга шаткость, координаторные пробы выполняет с дисметрией. Умеренный нижний парапарез, передвигается с помощью трости. Убедительных сенсорных расстройств не показывает.

**Обследование.** Биохимический анализ крови: билирубин общий — 17,00 ммоль/л, прямой — 4,00 ммоль/л, не прямой — 13,00 ммоль/л, АСТ — 0,21 ммоль/л, АЛТ — 0,46 ммоль/л, альбумины — 94,5 г/л. Сахар крови — 4,97 ммоль/л. Общий анализ крови: Нв — 132 г/л, Эр — 4,0 Т/л, ц.п. — 0,9, Л — 9.1 Г/л, СОЭ — 3 мм/ч, п — 2 %, с — 66 %, э — %, л — 28 %, м — 3 %. Коагулограмма: ПТИ — 94 %, АЧТВ — 27 сек., фибриноген — 3,2 г/л. Креатинкиназа — 61 Ед/л, ЛДГ — 140 Ед/л, креатинин — 66,67 мкмоль/л, лактат — 2,58 ммоль/л. Показатели клинического анализа ликвора при неоднократном исследовании находились в пределах референтных значений.

ЭНМГ: проведенное игольчатое исследование позволяет выявить субклинические расстройства тонуса в мышцах ног.

Дерматолог: Ds: ихтиоз, распространенная форма, легкое течение. Рекомендовано: крем с 10 % мочевиной (юцерин).

В отделении осмотрен проф. С.К. Евтушенко. Проводилась дифференциальная диагностика с различными формами спастической параплегии (болезнь Штрюмпеля, с-м Тройера), спинальной амиотрофией, наследственной мозжечковой атаксией. Характерные клинические синдромы (ихтиоз в сочетании с нижней параплегией), отсутствие иных заболеваний, способных привести к формированию параплегии, позволили выставить окончательный диагноз — синдром Шагрена-Ларсона.

Лечение: цитофлавин в/в, АТФ-лонг в табл., мильгамма в/м, коэнзим-Q10 в капсулах.

На фоне проводимой терапии состояние пациента без существенной динамики. Сохра-

няется умеренный нижний парапарез с выраженным спастическим компонентом (4 балла по шкале Эшуорта). Передвигается с помощью трости. Ходьба без посторонней помощи более 7–10 метров резко затруднена. Пациент выписан из отделения для наблюдения у невролога и дерматолога по месту жительства. Больному была рекомендована диета с повышенным содержанием триглицеридов со средней длиной цепей (растительные масла, йогурт, молоко, сыр).

**Заключение:** несмотря на то, что идентифицировать конкретную нозологическую форму нейроихтиоза без специального лабораторного исследования зачастую невозможно, сам синдром нейроихтиоза не является труднодиагностируемым. Важнейшее значение имеет объединение кожных и неврологических проявлений в один симптомокомплекс. Для этого необходим тщательный осмотр кожных покровов, начиная с первичного приема в консультативной поликлинике. Несмотря на то, что для ряда форм нейроихтиоза патогенетическое лечение не разработано, ранняя диагностика заболевания и своевременное назначение диеты и дерматологических средств позволяет значительно улучшить качество жизни пациентов.

*S.K. Yevtushenko, D.A. Filimonov, I.S. Lutskiy, E.A. Marusichenko, S.F. Garagan*

#### **HEREDITARY FORMS OF NEURO-ICHTHYOSIS: FROM SYNDROMIC DIAGNOSIS TO VERIFICATION OF DISEASE (literature review and personal observations)**

**Summary.** *The article describes the modern literature data about the basic clinical syndromes and diagnostic criteria of neuro-ichthyosis — a heterogeneous group of hereditary diseases, manifested by ichthyosis of varying severity, combined with lesion of the nervous system. Attention was made to the clinical features of the specific clinical forms of neuro-ichthyosis. Diagnostic pattern for examination of the patient with a presumptive neuro-ichthyosis is presented. Case-history is given to demonstrate the importance of clinical examination and anamnesis analysis to verify the specific nosological form of neuro-ichthyosis.*

**Keywords:** *ichthyosis, nervous system, skin, hereditary diseases*

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Евтушенко И.С. Дермато-нефро-церебродинамические проявления болезни Фабри / И.С. Евтушенко // Украинский медицинский часопис. – 2013. – № 96 (4). – С. 95-96
2. Евтушенко С.К. Этиология и патогенез церебрально-паралича у детей (новый взгляд на старую проблему) (лекция) / С.К. Евтушенко // Международный неврологический журнал. – 2014. – № 65 (3). – С. 117-123
3. Нейромышечные заболевания у детей / С.К. Евтушенко [и др.] – Донецк: Издательство «Ноулидж», 2014. – 218 с.
4. Adams S.M. Sudden infant death syndrome / S.M. Adams, M.W. Good, G.M. DeFranco // American Family Physician. – 2009. – Vol. 79. – № 10. – P. 870-874
5. Agbaga M.-P. Retinal very long-chain PUFAs: new insights from studies on ELOVL4 protein / M.P. Agbaga, M.N. a Mandal, R.E. Anderson // Journal of lipid research. – 2010. – № 7 (51). – P. 1624-1642

6. Novel nonsense mutation of ABHD5 in Dorfman-Chanarin syndrome with unusual findings: A challenge for genotype-phenotype correlation / S. Aggarwal [et al.] // *European Journal of Medical Genetics*. – 2012. – № 3 (55). – P. 173-177
7. Recessive mutations in ELOVL4 cause ichthyosis, intellectual disability, and spastic quadriplegia / M.A. Aldahmesh [et al.] // *American Journal of Human Genetics*. – 2011. – № 6 (89). – P. 745-750
8. Refsum Disease Presenting with a Late-Onset Leukodystrophy / F. Bompaire [et al.] // *JIMD reports*. – 2015. – Vol. 19. – P. 7-10
9. Identification of PEX7 as the second gene involved in Refsum disease / D.M. van den Brink [et al.] // *American journal of human genetics*. – 2003. – № 2 (72). – P. 471-477
10. Craiglow B.G. Ichthyosis in the newborn / B.G. Craiglow // *Seminars in Perinatology*. – 2013. – Vol. 37. – № 1. – P. 26-31
11. Devinsky O. Sudden unexpected death in epilepsy / O. Devinsky // *The New England journal of medicine*. – 2011. – № 19 (365). – P. 1801-1811
12. Sjogren-Larsson syndrome / L.A. Dutra [et al.] // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2012. – № 724. – P. 344-350
13. Fischer J. Autosomal Recessive Congenital Ichthyosis / J. Fischer // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2009. – Vol. 129. – P. 1319-1321
14. SUMF1 enhances sulfatase activities in vivo in five sulfatase deficiencies / A. Fraldi [et al.] // *The Biochemical journal*. – 2007. – № 2 (403). – P. 305-312
15. CEDNIK syndrome results from loss-of-function mutations in SNAP29 / D.Fuchs-Telem [et al.] // *British Journal of Dermatology*. – 2011. – № 3 (164). – P. 610-616
16. Sjögren-Larsson syndrome in clinical practice / J.Fuijkschot [et al.] // *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2012. – Vol. 35. – № 6. – P. 955-962
17. Gånemo A. Sjögren-Larsson syndrome: A study of clinical symptoms and dermatological treatment in 34 Swedish patients / A. Gånemo, S. Jagell, A. Vahlquist // *Acta Dermato-Venereologica*. – 2009. – № 1 (89). – P. 68-73
18. Multiple sulfatase deficiency with neonatal manifestation / L. Garavelli [et al.] // *Italian journal of pediatrics*. – 2014. – Vol. 40. – P. 86
19. Cerebral lipid accumulation in chanarin-dorfman syndrome / M.C.D.G.Huigen [et al.] // *Molecular Genetics and Metabolism*. – 2015. – № 1 (114). – P. 51-54
20. Jayaram H. Midlife diagnosis of Refsum disease in siblings with retinitis pigmentosa - the footprint is the clue: a case report / H. Jayaram, S.M. Downes // *Journal of medical case reports*. – 2008. – № 2. – P. 80
21. Kaler S.G. Inborn errors of copper metabolism / S.G. Kaler // *Handbook of Clinical Neurology*. – 2013. – Vol. 113. – P. 1745-1754
22. A child with night blindness: preventing serious symptoms of Refsum disease / A.Kohlschütter [et al.] // *Journal of child neurology*. – 2012. – № 5 (27). – P. 654-656
23. MEDNIK syndrome: A novel defect of copper metabolism treatable by zinc acetate therapy / D. Martinelli [et al.] // *Brain*. – 2013. – № 3 (136). – P. 872-881
24. Martinelli D. AP1S1 defect causing MEDNIK syndrome: A new adaptinopathy associated with defective copper metabolism / D. Martinelli, C. Dionisi-Vici // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2014. – № 1 (1314). – P. 55-63
25. A patient with atypical multiple sulfatase deficiency / C. Miskin [et al.] // *Pediatric Neurology*. – 2016. – Vol. 57. – P. 98-100
26. Dorfman-Chanarin syndrome: a rare neutral lipid storage disease / S. Mitra [et al.] // *Indian journal of pathology & microbiology*. – 2010. – № 4 (53). – P. 799-801
27. Chanarin-dorfman syndrome: Genotype-phenotype correlation / B.G. Nur [et al.] // *European Journal of Medical Genetics*. – 2015. – № 4 (58). – CP. 238-242
28. Structural consequences of amino acid substitutions causing Tay-Sachs disease / K. Ohno [et al.] // *Molecular Genetics and Metabolism*. – 2008. – № 4 (94). – P. 462-468
29. Reiser G. Mechanism of toxicity of the branched-chain fatty acid phytanic acid, a marker of Refsum disease, in astrocytes involves mitochondrial impairment / G. Reiser, P. Schönfeld, S. Kahlert // *Int J Dev Neurosci*. – 2006. – Vol. 24. – № 2-3. – P. 113-122
30. Rizzo W.B. Recognition and diagnosis of neuro-ichthyotic syndromes / W.B. Rizzo, S. Jenkins, P. Boucher // *Seminars in Neurology*. – 2012. – № 1 (32). – P. 75-84
31. The influence of the branched-chain fatty acids pristanic acid and Refsum disease-associated phytanic acid on mitochondrial functions and calcium regulation of hippocampal neurons, astrocytes, and oligodendrocytes / S. Rönicke [et al.] // *Neurobiology of Disease*. – 2009. – № 2 (36). – P. 401-410
32. Natural disease history and characterisation of SUMF1 molecular defects in ten unrelated patients with multiple sulfatase deficiency / F.Sabourdy [et al.] // *Orphanet journal of rare diseases*. – 2015. – Vol. 10. – P. 31
33. Enzymatic diagnosis of Sjögren-Larsson syndrome using electrospray ionization mass spectrometry / R.-J. Sanders [et al.] // *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. – 2009. – № 4 (877). – P. 451-455
34. Establishment of Two Mouse Models for CEDNIK Syndrome Reveals the Pivotal Role of SNAP29 in Epidermal Differentiation / S.A. Schiller [et al.] // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2016. – № 3 (136). – P. 672-679
35. Takeichi T. Inherited ichthyosis: Non-syndromic forms / T. Takeichi, M. Akiyama // *Journal of Dermatology*. – 2016. – Vol. 43. – № 3. – P. 242-251
36. Phenotypic continuum of type 2 Gaucher's disease: an intermediate phenotype between perinatal-lethal and classic type 2 Gaucher's disease / H. Ben Turkia [et al.] // *Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association*. – 2009. – № 2 (29). – P. 170-2
37. Sjögren-Larsson syndrome: Motor performance and everyday functioning in 17 patients / J. Verhoog [et al.] // *Developmental Medicine and Child Neurology*. – 2008. – № 1 (50). – P. 38-43
38. ABHD5/CGI-58, the Chanarin-Dorfman Syndrome Protein, Mobilises Lipid Stores for Hepatitis C Virus Production / G. Vieyres [et al.] // *PLoS Pathogens*. – 2016. – № 4 (12). doi: 10.1371/journal.ppat.1005568. eCollection 2016
39. Weinreb N.J. Imiglucerase and its use for the treatment of Gaucher's disease / N.J. Weinreb // *Expert opinion on pharmacotherapy*. – 2008. – № 11 (9). – P. 1987-2000
40. Defective metabolism of leukotriene B4 in the Sjögren-Larsson syndrome / M. a Willemsen [et al.] // *Journal of the neurological sciences*. – 2001. – № 1 (183). – P. 61-67
41. Zhou Y. Arthrogryposis, renal dysfunction, cholestasis (ARC) syndrome: from molecular genetics to clinical features / Y. Zhou, J. Zhang // *Italian journal of pediatrics*. – 2014. – Vol. 40.1. – P. 1-7