



НИМАННА-ПИКА — РЕДКОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ В ДЕТСКОЙ ГЕПАТОЛОГИИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ) *

Березенко В. С., Дыба М. Б.,

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», Киев, Украина.

NIEMANN-PICK DISEASE — A RARE DISEASE IN CHILDREN'S HEPATOLOGY (A CLINICAL CASE)

V.S. Berezenko, M.B. Dyba

The State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of The National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv.

* Иллюстрации к статье
на цветной вклейке в журнал.

Березенко В. С., д.мед.наук, руководитель группы по изучению фиброгенеза печени у детей;

Дыба М. Б., к.мед.наук, научный сотрудник группы

V.S. Berezenko, Head of Children's Liver Fibrosis Research Team, Doctor of Medical Sciences;

M.B. Dyba, Research Worker.

Березенко
Валентина Сергеевна
Berezenko Valentina S.
E-mail:
iv_berezenko@ukr.net

Резюме

Цель. Ознакомить медицинскую общественность с литературными данными и особенностью клинического случая болезни Ниманна-Пика у ребенка 14 лет. В статье представлен краткий литературный обзор, посвященный проблеме диагностики, клиники и лечения болезни Ниманна-Пика у детей, приведено собственное наблюдение случая болезни Ниманна-Пика тип С у девочки 14 лет, особенностью которого является сочетание характерных для заболевания симптомов с низким уровнем церулоплазмينا в сыворотке крови.

Ключевые слова: болезнь Ниманна-Пика, дети

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2014; 108 (8):101–105

Summary

The aim is to acquaint medical society with literature data and specific details of clinical incidents of Niemann-Pick disease among 14 year old children. The article gives a brief review of literature on the problem of diagnostics, symptoms and treatment of Niemann-Pick disease in children. A clinical case of a fourteen-year-old girl with type C Niemann-Pick disease is presented, the peculiarity of which is a combination of symptoms typical of the disease with a low level of ceruloplasmin in serum.

Keywords: Niemann-Pick disease, children.

Eksperymental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2014; 108 (8):101–105

Болезнь Ниманна-Пика (НП) входит в группу редких, «орфанных» (от английского слова orphan, «сирота») заболеваний. Редкими считаются преимущественно генетически обусловленные болезни, которые встречаются не чаще 5 случаев на 10 000 населения. На сегодняшний день эксперты насчитывают до 8 000 таких болезней в мире, однако только 250 из них зарегистрированы в Международном классификаторе болезней [1]. Диагностика и лечение орфанных заболеваний является большой проблемой во всем мире. Причинами данной ситуации являются как недостаточный опыт врачей, так и отсутствие в большинстве случаев возможностей диагностики и лечения таких пациентов [1].

Болезнь Ниманна — Пика (англ. Niemann-Pick disease) наследственное заболевание, вызванное нарушением липидного метаболизма и накоплением липидов (преимущественно фосфолипидов) в лизосомах печени, селезенке, лёгких, костном мозге и мозге. Заболевание относится к лизосомным болезням накопления с аутосомно-рецессивным типом наследования. Впервые описано Альбертом Ниманном в 1914 г. и более подробно Людвигом Пиком в 1922 году. Выделяют три типа болезни НП. Клиническая картина каждого из них зависит от скорости накопления липидов в органах-мишенях, а также от количества вовлеченных в патологический процесс органов [2].

Тип А (классическая инфантильная форма) возникает у детей имеющих мутацию гена SMPD1, который кодирует сфингомиелиназу. Дефицит сфингомиелиназы приводит к аккумуляции сфингомиелина и других липидов в лизосомах большинства клеток организма, особенно в макрофагах/моноцитах [2]. Встречается у 0,5–1 на 10 млн. населения. Среди евреев Ашкенази заболевание встречается с частотой 1 на 40 тыс. населения, а носителем патологического гена является каждый 80-й еврей Ашкенази [3]. Заболевание чаще дебютирует с 3-х месяцев жизни, появляются трудности вскармливания, рвота, развивается гипотрофия, мышечная гипотония, останавливается моторное развитие ребенка, утрачиваются уже приобретенные навыки, увеличивается в объеме живот за счет гепатомегалии и спленомегалии, чаще без нарушения функции печени [4]. Кожа приобретает коричневатую-желтую окраску за счет импрегнации клеток липидами. Прогрессирует патологическая неврологическая симптоматика (угнетаются сухожильные рефлексы, отсутствует реакция на окружающее). Часто у таких детей диагностируют глухоту и слепоту, у каждого второго ребенка выявляется вишнево-красное пятно в области желтого пятна сетчатки (симптом «вишнёвой косточки»). Больные дети умирают обычно на 3–5 году жизни [3,4].

Тип В (висцеральная форма) встречается с частотой 1 на 5 млн. населения. Этот тип болезни чаще диагностируют у арабов, жителей Турции, Северной Африки и чуть реже среди евреев Ашкенази [5]. Причиной данного заболевания также является мутация гена SMPD1, однако при данном типе болезни НП в отличие от типа А отсутствует симптоматика поражения нервной системы, а в некоторых случаях даже описаны высокие

интеллектуальные способности больных детей [6]. Основным клиническим признаком данного заболевания является появление практически у всех больных гепатоспленомегалии с 2-х — 6-ти летнего возраста [6,7]. Кроме этого у детей часто бывают кровотечения, подкожные кровоизлияния в связи с развитием тромбоцитопении, боли в суставах, частые респираторные инфекции, задержка роста в подростковом возрасте [4,6]. Описаны случаи развития фульминантной печеночной недостаточности, а также фиброза и цирроза печени у детей и взрослых при данном типе болезни НП [7,8]. Часто у детей и взрослых выявляют прогрессирующее заболевание легких с нарушением функции дыхания и снижением толерантности к физическим нагрузкам [9,10,11]. При легком течении заболевания продолжительность жизни может не отличаться от средней в популяции.

Для диагностики типов А и В болезни НП используется метод определения активности сфингомиелиназы в крови, молекулярно-генетическое исследование (выявление мутации в гене SMPD1), гистопатологическое исследование печени, костного мозга (обнаружение «пенистых» клеток — клетки Ниманна-Пика, «голубых» гистиоцитов).

С 2006 года проводятся клинические исследования препаратов для лечения болезни НП типа А и В (ферментзаместительная терапия). На сегодняшний день больные получают симптоматическую терапию, некоторым проводят трансплантацию костного мозга [2, 12,13].

Тип С (нейровисцеральная форма) болезни НП встречается наиболее часто — 1: 120 тыс. населения. Причиной данного заболевания является мутация в генах NPC1 или NPC2 кодирующие белки, отвечающие за транспорт холестерина из эндоцитов, в связи с этим выделяют 2 подтипа данного заболевания (С1 и С2). В результате данной мутации липиды (холестерин, фосфолипиды, сфингомиелин, гликолипиды) интенсивно накапливаются в лизосомах преимущественно ретикуло-эндотелиальной системы, в нервных и глиальных клетках [14–16]. В общей популяции 1 человек из 400 является носителем мутации гена NPC1. Тип С болезни НП наиболее подробно описан в медицинской литературе, в отличие от типа А и В. Простальное внимание врачей к данному типу болезни НП обусловлено тем, что при своевременной диагностике этой болезни и раннем назначении терапии можно остановить прогрессирование заболевания и тем самым улучшить качество и продолжительность жизни больных [17,18].

Общим клиническим признаком болезни НП тип С является спленомегалия и в меньшей степени гепатомегалия, которые выявляют с 1–2-х летнего возраста. Также одним из общих признаков характерных для данного заболевания является наличие супрануклеарного вертикального паралича зрения [19,20,21]. В зависимости от периода дебюта неврологической симптоматики выделяют 4 формы заболевания [22]:

- ранняя инфантильная форма характеризуется появлением неврологической симптоматики с 2-х месячного возраста в виде задержки двигательного развития, мышечной гипотонии,

прогрессирует дистония, орофарингеальная дисфагия. Дети при такой форме заболевания погибают в 3–5 летнем возрасте от аспирационной пневмонии, реже явлений печеночной недостаточности [16,19,22,23]. Следует отметить, что наличие неврологической симптоматики в неонатальном периоде с наибольшей вероятностью указывает на наличие другого заболевания [16]:

- поздняя инфантильная форма дебютирует с 2-х летнего возраста. У ребенка возникает нарушение походки, неуклюжесть, задержка речи, приступы катаплексии, судороги, дизартрия, дисфагия. При прогрессирующем течении заболевания дети умирают до 10 летнего возраста, в большинстве случаев причиной смерти также является аспирационная пневмония [23].
- ювенильная форма заболевания дебютирует с 6-ти летнего возраста и характеризуется появлением атаксии, тремора, ухудшением памяти, письма, снижаются успеваемость в школе и интеллектуальные способности, возможны приступы катаплексии, судороги, прогрессирует дизартрия, дисфагия. При отсутствии лечения больные погибают до 15 летнего возраста в результате прогрессирующей неврологической симптоматики [23].
- взрослая форма (с 15 лет) характеризуется психиатрическими проблемами, прогрессирует деменция, атаксия. Описаны случаи цирроза печени у взрослых больных [24]. Следует отметить, что в связи с усовершенствованием методов диагностики болезнь НП тип С стали чаще диагностировать у взрослых, имеющих криптогенное заболевание печени или слабоумие.

Поражение печени при болезни НП тип С может выявляться в виде фетального асцита,

идиопатического неонатального гепатита с гигантоклеточной трансформацией печеночных клеток и/или холестазом с последующим развитием билиарной атрезии. Учитывая это, болезнь НП должна быть заподозрена во всех случаях идиопатического неонатального гепатита [19,25,26,27,28].

На сегодняшний день диагностика болезни НП тип С является дорогостоящей и малодоступной. Только в крупных гепатологических центрах можно провести полный комплекс диагностических мероприятий: исследование активности лизосомальных ферментов (хитотриозадаза), иммуногистохимическое исследование фибробластов кожи (filipin test) на предмет обнаружения скоплений неэстерифицированного холестерина в лизосомах; обнаружение «пенистых» клеток и «голубых» гистиоцитов в пунктате костного мозга; обнаружение в макрофагах печени скоплений неэстерифицированного холестерина, сфингомиелина, гликолипидов при помощи электронной микроскопии. Для подтверждения диагноза проводят молекулярно-генетическое исследование — поиск мутаций в генах NPC1, NPC2 [19,25].

В Украине не зарегистрированы лекарственные препараты для лечения болезни Ниманна-Пика. В мире такие больные получают препарат «миглу-стат» — ингибитор глюкозилцерамид синтазы. Этот препарат был одобрен в июле 2003 г. для лечения взрослых пациентов с легкой и среднетяжелой формой болезни Гоше I, которым противопоказана ферментозаместительная терапия. Для лечения прогрессирующих неврологических проявлений болезни НП тип С у взрослых и детей на территории ЕС в январе 2009 года, было разрешено использование медицинского препарата Zavesca (Miglustat) [17,18,29,30].

Приводим собственное наблюдение.

Ребенок С., девочка 14 лет в октябре 2011 года поступила в отделение заболеваний печени и пищеварения ГУ "Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины" с жалобами на увеличение в размерах селезенки, печени, склонность к образованию «синяков», неуклюжие движения, нарушение походки, изменение почерка, ухудшение памяти (не может выучить стих), успеваемости в школе, периодическое запрокидывание головы назад, нарушение сна, снохождение, сноговорение.

Анамнез жизни: девочка родилась от 2 беременностей, 1 родов в срок (1 м/аборт), на протяжении всей беременности у матери была психотравма. Масса тела при рождении 3450 г, рост 52 см, грудное вскармливание 9 месяцев. Психомоторное развитие на первом году жизни соответствовало возрасту. Профилактические прививки по календарю. Из детских инфекций перенесла краснуху и ветряную оспу. Пищевой, лекарственной аллергии нет.

Семейный анамнез. Мать ребенка, 34 года, пролапс митрального клапана. Отец — 35 лет, с 30-ти летнего возраста наблюдается и лечится по поводу гипертонической болезни. У бабушки по линии мамы — рак матки.

Анамнез болезни. У девочки при осмотре педиатром в 3-х летнем возрасте выявлена спленомегалия, по поводу которой неоднократно обследована

по месту жительства. С 3-х летнего возраста в связи со спленомегалией наблюдалась у детского хирурга по месту жительства с диагнозом: синдром портальной гипертензии смешанная форма. Нарушения функционального состояния печени за годы наблюдения не отмечалось. С 10-летнего возраста мать отметила, что у ребенка снизилась успеваемости в школе, ухудшилась память, снижение концентрации внимания, с 11 лет родители обратили внимание на неуклюжесть ребенка (все роняет, часто падает), постепенно изменилась походка, появилось запрокидывание головы назад, беспокоила головная боль. С возрастом эти нарушения постепенно прогрессировали и к 13 годам, со слов мамы, у девочки были проявления умеренных когнитивных расстройств, атаксия, явления дизартрии, поперхивание. По поводу неврологической симптоматики девочка наблюдалась детскими неврологами по месту жительства с диагнозом: Цефалгия; нестабильность шейного отдела позвоночника; сколиоз грудного отдела позвоночника 1 степени. Принимала — когитум, ноофен, гомеопатические препараты. В физическом развитии девочка от сверстников не отставала. Менструация с 12-летнего возраста, цикл неустойчивый. В институт ребенок был направлен к детскому хирургу профильного отделения г. Киева для уточнения

диагноза, в связи с отсутствием данных за допеченочную форму портальной гипертензии.

Объективный статус: Общее состояние удовлетворительное, кожные покровы бледно-розовые, на голенях 4–5 экхимозов, правая доля печени на 2 см ниже ребра, левая не увеличена, нижний полюс селезенки на 6 см ниже ребра. Склеры чистые, периферические лимфоузлы не увеличены. Миндалины гипертрофированы, чистые. Неврологический статус: скандированная речь, гнусавость голоса, парез лицевого нерва слева по центральному типу, мышечный тонус дистоничный, сухожильные рефлексы $d = s$, координаторные пробы нормальные.

Предварительный диагноз: Болезнь Вильсона-Коновалова, смешанная форма. Цирроз печени?

Данные лабораторных исследований: тромбоцитопения ($135 \times 10^9 / л$), снижение церулоплазмينا в сыворотке крови (14 мг/дл) (норма 20–60 мг/дл), увеличение количества цинка в сыворотке крови (2,18 мг/л) (норма 0,65–1,20 мг/л), снижение меди в сыворотке крови (0,44 мг/л) (норма 0,83–1,52 мг/л). Медь в суточной моче — 0,002 мг/сут (0,018–0,12 мг/сут). Показатели печеночных проб, липидограммы, протеинограммы, коагулограммы, иммунограммы, общего анализа крови за исключением количества тромбоцитов у ребенка были в пределах нормы. Маркеры вирусов гепатита В, С, EBV, CMV не обнаружены.

Результаты инструментального обследования: УЗИ ОБП: диффузное заболевание печени, портальная гипертензия? Спленомегалия. Левосторонняя пиелозктазия. МРТ головного мозга: патологии не выявлено. ЭЭГ: умеренное снижение возбудимости моторной коры, признаки проводниковой недостаточности. ФГДС: отечная гастропатия, дуоденогастральный рефлюкс. ЭКГ: умеренные обменные изменения в миокарде.

Морфологическое исследование биоптата печени — холангиопатия, везикулярная дистрофия гепатоцитов. Метаболическая (гликогеновая?) гепатопатия мягкой степени (40%). Индекс гистологической активности по Knodell — 0 баллов, гистологический индекс склероза по METAVIR — F3 (рис.1,2)

Ребенок обследован в медико-генетическом центре, где проведены исследования активности лизосомальных ферментов лейкоцитов и плазмы крови: гексозаминидаза А (Болезнь Тея-Сакса) — 26 нмоль/ч/мг (норма); β — глюкозидаза (болезнь Гоше) — 13 нмоль/ч/мг (норма); хитотриозидаза (лизосомальные болезни) — 265 нмоль/ч/мг (норма 0–159); сфингомиелиназа (Ниманна-Пика тип А, В) — 2,7 нмоль/ч/мг (норма), церулоплазмин (болезнь Вильсона-Коновалова) — 0,127 г/л (норма 0,2–0,9 г/л). Заключение: лизосомальная болезнь? Болезнь Вильсона-Коновалова?

Девочка консультирована другими специалистами: невролог: нейрометаболическое нарушение с поражением паренхиматозных органов с неидентифицированной генной патологией. Оливодоптоцеребеллярные дегенерации; окулист: миопия слабой степени обоих глаз, кольцо Кайзера-Флейшнера не обнаружено; детский гинеколог: пубертатная олигоменорея; психолог: эмоциональное напряжение; ЛОР: — хронический тонзиллит,

компенсированная форма; дерматолог: ксеродермия, фолликулярный гиперкератоз.

Учитывая сниженный уровень церулоплазмينا в сыворотке крови при нормальном уровне экскреции меди с мочой, клиническую картину заболевания (неврологическая симптоматика, спленомегалия, продвинутый фиброз (F3 по METAVIR) для уточнения диагноза болезни Вильсона-Коновалова за рубежом проведено полное молекулярно-генетическое исследование мутаций гена АТР7В. Заключение: мутации в гене АТР7В не выявлены.

Исключение болезни Вильсона-Коновалова по результатам молекулярно-генетического исследования, а также отсутствие данных за болезнь Ниманна-Пика типа А и В (нормальные показатели сфингомиелиназы), повышенная активность хитотриозидазы, что свидетельствует о наличии лизосомального заболевания, прогрессирование неврологической симптоматики, как доминирующего клинического синдрома, определило направление последующего диагностического поиска. Учитывая тот факт, что диагностические возможности для уточнения диагноза у ребенка в Украине были исчерпаны, ребенок был направлен на обследование в медико-генетический научный центр РАМН г. Москва, где проведено генетическое обследование — полный анализ гена NPC1. По результатам исследования у ребенка был выявлен полиморфный вариант мутации гена NPC1 в гомозиготном состоянии $c.387T>C$, $c.644>G$, $c.1757+60G>A$, $c.1926C>G$, $c.2572A>G$, $c.2793C>T$, $c.2911+28T>C$, что свидетельствовало в пользу диагноза — болезнь Ниманна-Пика тип С.

Таким образом, на основании проведенного обследования у девочки диагностирована *болезнь Ниманна-Пика, тип С1, ювенильная форма*. Сложность данного случая заключается не только в том, что у ребенка имеет место редкое заболевание, диагностика которого возможна только в специализированных центрах при условии мультидисциплинарного подхода, а в наличии у данной больной трижды подтвержденных низких показателей церулоплазмينا в сыворотке крови, что и определило первичный диагноз и алгоритм обследования. Мы нашли отдельные сообщения в литературе о том, что при болезни Ниманна-Пика, тип С может отмечаться снижение в крови уровня сывороточного церулоплазмينا и повышение свободной меди. Существует гипотеза, что ген NPC1 может играть определенную роль в метаболизме меди [31].

Таким образом, диагностический поиск занял больше года с момента поступления ребенка в клинику и 11 лет с момента появления первых симптомов заболевания. После установления диагноза девочка начала получать препарат миглустат (Завеска) — 600 мг/сутки, на фоне приема которого прогрессирования неврологической симптоматики в течении последних 6 месяцев не отмечается.

В заключении хотелось бы отметить, что диагноз Ниманна-Пика тип С не вызывает затруднений, если о нем знать и помнить. Заболевание следует заподозрить, если у больного выявлены такие симптомы как спленомегалия, атаксия и супрануклеарный паралич взора. Основными

диагностическими этапами данного заболевания являются определение активности лизосомальных ферментов лейкоцитов и плазмы крови (повышенный уровень хитотриозидазы), биопсия кожи

(filipin test), молекулярно-генетическое исследование мутаций гена NPC1, NPC2. Раннее лечение позволит избежать прогрессирования заболевания и сохранить больному жизнь

Литература

1. *Montserrat M A, Waligóra J.* The European union policy in the field of rare diseases /Public Health Genomics.—2013.—№ 16 (6).— P.268–277
2. *Liver disease in children* edited by Frederick J. Such, Ronald J. Sokol, Wilam F. Balistrri, Cambridge University Press 2007, 1030 p
3. *Levrán O.* Niemann-Pick disease: a frequent missense mutation in the acid sphingomyelinase gene of Ashkenazi Jewish type A and B patients /Levrán O., Desnick RJ., Schuchman EH// Proc Natl Acad Sci U S A.—1991.—№ 88 (9).— P.3748–3752
4. *Schuchman EH, Desnick RJ.* Niemann-Pick disease types A and B: acid sphingomyelinase deficiencies. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al., eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York: McGraw-Hill,—2001.— P.3589–3610
5. *Simonaro CM, Desnick RJ, McGovern MM, et al.* The demographics and distribution of type B Niemann-Pick disease: novel mutations lead to new genotype/phenotype correlations. *Am J Hum Genet* 2002;71:1413–19
6. *Wasserstein MP.* The natural history of type B Niemann-Pick disease: results from a 10-year longitudinal study/ Wasserstein MP, Desnick RJ, Schuchman EH, et al. // *Pediatrics*.—2004.—№ 114.— P.672–677.
7. *Labrune P.* Fatal liver failure in two children with Niemann-Pick disease type B/ Labrune P., Bedossa P., Huguet P. et al// *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*—1991.—№ 13 (1).— P.104–109.
8. *Takahashi T.* Heterogeneity of liver disorder in type B Niemann-Pick disease / Takahashi T., Akiyama K., Tomihara M., et al. // *Hum Pathol.*—1997.—№ 28.— P.385–388.
9. Early pulmonary involvement in Niemann-Pick type B disease: lung lavage is not useful. Uyan ZS, Karadağ B, Ersu R, Kiyani G, Takahashi T, Akiyama K, Tomihara M, et al. // *Pediatr Pulmonol.*—2005.—№ 40 (2).— P.169–172.
10. *Guillemot N.* Lung disease in Niemann-Pick disease/ Guillemot N., Troadec C., de Villemeur TB., et al. // *Pediatr Pulmonol.*—2007.—№ 42 (12).— P.1207–1214.
11. *Ferretti GR.* Case report. Pulmonary involvement in Niemann-Pick disease subtype B: CT findings/ Ferretti GR., Lantuejoul S., Brambilla E. et al// *Assist Tomogr.*—1996.—№ 20 (6).— P.990–992.
12. *Victor S.* Niemann-Pick disease: sixteen-year follow-up of allogeneic bone marrow transplantation in a type B variant / Victor S., Coulter JB., Besley GT., et al. // *J Inher Metab Dis.*— 2003.—№ 26.— P.775–785.
13. *Bayever E.* Allogeneic bone marrow transplantation for Niemann-Pick disease (type IA) / Bayever E., August CS., Kamani N., et al. // *Bone Marrow Transplant.*—1992.—№ 10 (suppl 1).— P.85–86.
14. *Pentchev PG.* A defect in cholesterol esterification in Niemann-Pick disease (type C) patients/ Pentchev PG., Comly ME., Kruth HS., et al. // *Proc Natl Acad Sci USA.*—1985.—№ 82.— P.8247–8251.
15. *Pentchev PG.* Group C Niemann-Pick disease: faulty regulation of low-density lipoprotein uptake and cholesterol storage in cultured fibroblasts/ Pentchev PG., Comly ME., Kruth HS., et al.// *FASEB J.*—1987.—№ 1.— P.40–45.
16. *Marie T Vanier.* Niemann-Pick disease type C// *Orphanet J Rare Dis.*—2010.—№ 5.— P.16.
17. *Héron B, Valayannopoulos V, Baruteau J, Chabrol B, Ogier H, Latour P, Dobbelaere D, Eyer D, Labarthe F, Maurey H, Cuisset JM, de Villemeur TB, Sedel F, Vanier MT.* Orphanet J Rare Dis. Miglustat therapy in the French cohort of paediatric patients with Niemann-Pick disease type C. 2012 Jun 7;7:36. doi: 10.1186/1750-1172-7-36.
18. *Patterson MC, Hendriksz CJ, Walterfang M, Sedel F, Vanier MT, Wijburg F.* NP-C Guidelines Working Group. Recommendations for the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C: an update *Mol Genet Metab.* 2012 Jul;106 (3):330–44.
19. *Vanier MT.* Niemann-Pick disease group C: clinical variability and diagnosis based on defective cholesterol esterification. A collaborative study on 70 patients/ Vanier MT, Wenger DA, Comly ME. at all // *Clin Genet.*—1988.— № 33.— P.331–348).
20. *Imrie J, Wraith JE.* Isolated splenomegaly as the presenting featur of Niemann-Pick disease type C. / *Arch Dis Child.*—2001.—№ 84.— P.427–429.
21. *Salsano E.* Vertical supranuclear gaze palsy in Niemann-Pick type C disease/ Salsano E., Umeh C., Rufa A., at all// *Neurol Sci.*—2012.—№ 33 (6).— P.1225–1232.
22. *Iturriaga C.* Niemann-Pick C disease in Spain: clinical spectrum and development of a disability scale/ Iturriaga C., Pineda M., Fernández-Valero EM., at all // *J Neurol Sci.*— 2006.—№ 1;249 (1).— P.1–6.
23. *Walterfang M.* Dysphagia as a risk factor for mortality in Niemann-Pick disease type C: systematic literature review and evidence from studies with miglustat/ Walterfang M., Chien YH., Imrie J., at all// *Orphanet J Rare Dis.*— 2012.—№ 7.— P. 1172–7–1176.
24. *Tassoni JP.* Cirrhosis and portal hypertension in a patient with adult Niemann-Pick disease/ Tassoni JP., Fawaz KA., Johnston DE// *Gastroenterology.*—1991.—№ 100 (2).— P.567–569.
25. *Mieli-Vergani G, Howard ER, Mowat AP.* Liver disease in infancy: a 20 year perspective/ *Gut.*—1991.— (suppl).— P.123–128.
26. *Yerushalmi B.* Niemann-pick disease type C in neonatal cholestasis at a North American Center/ Yerushalmi B., Sokol RJ., Narkewicz MR., et al.// *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*—2002.—№ 35.— P.44–50.
27. *Surmeli-Onay O.* Prenatal-onset Niemann-Pick type C disease with nonimmune hydrops fetalis / Surmeli-Onay O., Yakarisik S., Korkmaz A., at all // *Pediatr Neonatol.*—2013.—№ 54 (5).— P.344–347.
28. *Ashkenazi A.* Niemann-Pick disease and giant cell transformation of the liver/ Ashkenazi A., Yarom R., Gutman A., et al.// *Acta Paediatr Scand.*— 1971.—№ 60.— P.285–294.
29. *Pérez-Poyato MS, Pineda M.* New agents and approaches to treatment in Niemann-Pick type C / *Curr Pharm Biotechnol.*—2011 — № 12 (6).— P.897.
30. *Rosenbaum AI, Maxfield FR.* Niemann-Pick type C disease: molecular mechanisms and potential therapeutic approaches / *J Neurochem.*—2011.— № 116 (5).— P.789–795.
31. *Connemann BJ.* Low ceruloplasmin in a patient with Niemann-Pick type C disease / Connemann BJ., Gahr M., Schmid M., et al // *J Clin Neurosci.*— 2012.—№ 19 (4).— P.620–621.

К статье

Ниманна-Пика – редкое заболевание в детской гепатологии (клинический случай) (стр. 101–105).

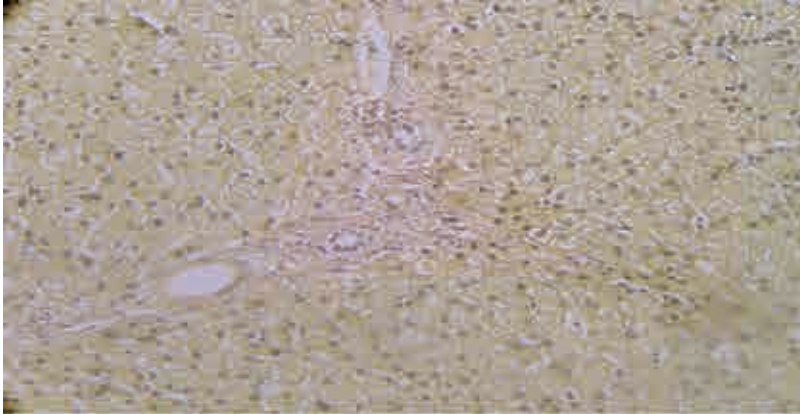


Рисунок 1.

Больная С., 14 лет. Портальный тракт с явлениями холангиопатии. Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону. Увеличение — 200.

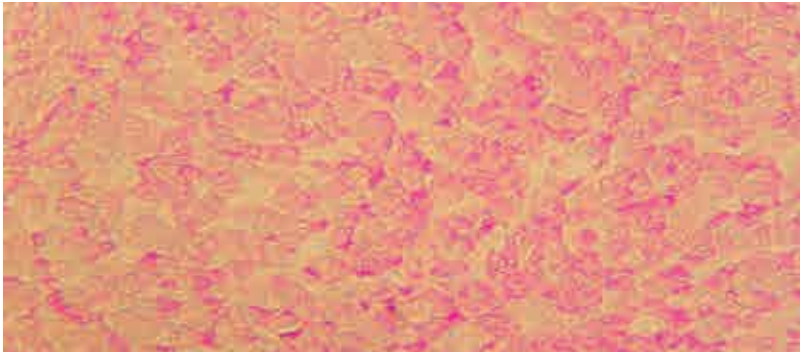


Рисунок 2.

Больная С. 14 лет. Позитивная PAS –реакция в макрофагальных клетках печени. Увеличение — 100.