

От редакции

Уважаемые коллеги! Мы продолжаем знакомить вас с редкими болезнями. Появляющиеся у ребенка симптомы, особенно в периоде новорожденности, нередко расцениваются его близкими как симптомы часто встречающихся болезней, свойственных его возрасту. И только профессионал (будь то квалифицированная медицинская сестра или педиатр) может заподозрить патологию и провести дополнительное обследование. Поэтому очень важно объяснить родителям, что необходимо обращаться к врачу за консультацией по поводу любого появившегося отклонения от обычного состояния ребенка. Представляем вам один из вариантов манифестации тяжелой наследственной патологии — болезни Ниманна-Пика тип С.

Болезнь Ниманна-Пика тип С глазами матери, медицинской сестры, врача

В последние годы все чаще диагностируются болезни, которые ранее считались крайне редкими и казуистическими. И дело не столько в том, что они стали встречаться чаще (хотя для некоторых болезней характерна такая тенденция), но и в появлении новых диагностических возможностей, достижениях генетической науки и, самое главное, — в повышении уровня знаний врачей-педиатров, которые первые видят те или иные отклонения в здоровье ребенка.

К крайне редкой патологии относится болезнь Ниманна-Пика тип С (НП-С), ее распространенность составляет приблизительно 1:150 000 новорожденных. Разнородность клинической симптоматики, сложность диагностики заставляют предположить, что реальное число детей с болезнью НП-С много больше, чем уже диагностировано. Поскольку прогноз болезни определяется временем появления неврологической симптоматики, крайне важно как можно раньше выявить болезнь и начать адекватную терапию.

В связи с широкой гаммой жалоб, ребенок с болезнью НП-С может оказаться на приеме не только у педиатра, но и у гепатолога, гематолога, невролога или психиатра. Поэтому для успешной диагностики необходимо не только знание проявлений той или иной патологии, но и наличие настороженности у специалистов и чуткого отношения родителей к так называемым обычным, свойственным растущему организму, симптомам. Мама должна проконсультироваться с педиатром по поводу любого ненормального для здорового ребенка признака, будь то вздутие живота в периоде новорожденности, длительной желтухи новорожденных или изменение поведения в более старшем возрасте.

Вот что вспоминает мама Калума, мальчика с болезнью НП-С, которому диагноз установили в периоде новорожденности наши британские коллеги: «Мы обратились в больницу, когда ему было три недели. У него был, по крайней мере, тогда мы это так называли, вздутый живот. Все говорили мне, что такое бывает у новорожденных. И я нашла объяснение — думала, что живот вздут потому, что малыш только что поел, или что-то в этом роде. Тогда мне казалось, что все просто придираются к моему мальчику, понимаете? И, естественно, потом, после того, как прошло три недели, а живот так и оставался вздутым, я, наконец, отвезла его в больницу. На самом деле, мы отвезли его для того, чтобы проверить его тазобедренные суставы. Когда доктор их проверил, он сказал, что с бедрами все в порядке, но селезенка кажется увеличенной, и УЗИ подтвердило, что селезенка увеличена... Доктор провел все необходимые исследования, проверил печень и почки, так как он (Калум) долго болел желтухой, поэтому эти органы проверяли и перепроверяли. Кажется, ему также прове-

ли исследование на наличие патологически измененных эритроцитов, потому что, как я понимаю, они могут приводить к увеличению селезенки, и, разумеется, у моего сына был не тот случай. А потом в феврале нам позвонили, мы поехали в госпиталь, и именно тогда нам впервые сказали об этом... И тогда я онемела с головы до ног... Ты просто немеешь и не можешь ни о чем думать... Я даже не помню, что происходило в течение той недели или двух недель, когда ребенку поставили этот диагноз, потому что я была в оцепенении, я находилась в другом мире...».

Вот как описывает болезнь НП-С медицинская сестра специализированного центра по болезни Ниманна-Пика Жакли Имри, наблюдающая всех таких больных в Великобритании: «Обычно сначала дети чувствуют себя достаточно хорошо, потом они начинают постепенно утрачивать свои навыки, они не так хорошо поддаются обучению, как должны были бы. С течением времени они могут потерять способность глотать, принимать пищу. У них развиваются слабоумие, кратковременная потеря памяти, хотя обычно, на финальной стадии, как бы тяжело они не были больны, они все еще узнают членов своих семей. И хотя они не могут с ними говорить, видно, что они знают окружающих их людей, занимающих важное место в их жизни.

Одним из типичных проявлений является затянувшаяся желтуха в периоде новорожденности. Все дети переносят желтуху в течение пары дней, но в случае НП-С она длится неделями, иногда месяцами. Обычно у новорожденного проверяют наличие инфекции или обычных заболеваний печени перед тем, как начать подозревать метаболическое нарушение, но в последние годы группа по болезням Ниманна-Пика обратила особое внимание на отделения заболеваний печени и попросила персонал этих отделений исследовать возможность наличия редких метаболических расстройств, если у них на лечении находятся дети с затянувшейся желтухой. Еще одной сложностью является то, что после того, как желтуха была вылечена, может пройти несколько лет до того, как начнут возникать другие симптомы, и они могут быть не слишком очевидными.

Часто у таких детей отмечают труднообучаемость или дислексию, их винят в непослушании. Иногда мамам приходится годами настаивать, упрашивать окружающих: «Вы же должны понимать, что с моим ребенком что-то не так, это ненормально!», прежде чем будет поставлен верный диагноз.

Дети школьного возраста с болезнью НП-С могут казаться вполне нормальными, а потом вдруг учителя начинают замечать, что они становятся все более неуклюжими, чем их ровесники. Они часто падают (признак атаксии), могут сначала хорошо учиться в детском саду или школе, а потом начинают постепенно отставать от своих сверстников, и процесс обучения просто останавливается, а потом поворачивается



вспять. Они могут нормально глотать пищу и пить, а потом вдруг начинают давиться едой или жидкостью.

Эту болезнь сложно диагностировать, поэтому в случае таких пациентов, как Калум, приходится долго ждать результаты анализов. Обычно у неврологов или педиатров возникают первые подозрения из-за потери ребенком каких-либо навыков, но для постановки диагноза необходимо сделать биопсию кожи — это занимает около шести недель. Потом нужно, чтобы специальная лаборатория исследовала клетки кожи для постановки диагноза, и после этого мы обычно отправляем пробу во Францию для повторного анализа с тем, чтобы поставить окончательный диагноз. И затем, после проведения анализа, мы можем провести исследование ДНК и попробовать понять, что привело к появлению данного нарушения у конкретного ребенка...

Что же такое НП-С?

НП-С — чрезвычайно редкое наследственное заболевание. Представляет собой сфингомиелиновый липидоз, который развивается в результате наследственной недостаточности сфингомиелиназы — фермента, гидролизующего сфингомиелин. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Ген сфингомиелиназы локализуется на 11 хромосоме человека в позиции p15.4-p15.1. Болезнь обусловлена мутацией гена NPC1 (90–95% случаев) или NPC2 (4% случаев).

Первые симптомы обычно появляются у детей в возрасте 2–5 лет, но могут появиться и в более старшем возрасте — у подростков и даже у взрослых. Ребенок выглядит неуклюжим, часто падает — первые признаки атаксии и дистонии мышц конечностей. Далее развивается дизартрия, дисфагия, прогрессирующая умственная отсталость, генерализованная дистония, статическая и динамическая атаксия, интенционный тремор, иногда приступы акинезии, появляются судороги. Первые признаки деменции появляются в возрасте 6–8 лет. Кроме того, в этом возрасте появляется специфичный для НП-С признак — спонтанные вертикальные глазодвигательные нарушения. В пубертатном периоде могут развиваться психозы. Взрослым пациентам ошибочно может быть поставлен диагноз деменция (слабоумие) или психические нарушения.

Болезнь НП-С необратимо прогрессирует и большая часть пациентов умирает в течение 5–10 лет после постановки диагноза; в большинстве случаев пациенты не доживают до подросткового возраста.

Диагностика НП-С трудна и длительна; средний возраст постановки диагноза НП-С 10 лет [1], что объясняется редкостью заболевания и, как следствие, отсутствием настороженности врачей, широким спектром клинических проявлений, отсутствием специфических симптомов и зачастую трудностью, либо невозможностью, проведения специфических анализов.

В связи с тем, что появилась возможность эффективной субстрат-редуцирующей терапии, возрастает важность ранней диагностики больных и вопросы верификации диагноза в экспертных центрах по НП-С.

Когда нужно заподозрить болезнь Ниманна-Пика тип С?

Можно выделить ряд признаков, позволяющих предположить наличие у данного пациента болезни НП-С.

Пациента рекомендуется направить в экспертный центр по болезни НП-С, если присутствует хотя бы один из следующих симптомов:

- глазодвигательные нарушения по вертикали. Пациент старается компенсировать эти нарушения дви-

жением головы (что поначалу может расцениваться как тики);

- геластическая катаплексия. У пациента отмечаются двигательные нарушения, обычно провоцируемые смехом — от легких «клевков» головой до атонических падений, осложняющихся травмами (без потери сознания).

Наличие 2–6 из следующих симптомов также позволяют предположить НП-С:

- атаксия. Проявляется в нарушении походки, пациенту трудно удерживать равновесие на одной ноге;
- нарушение целенаправленных движений. Ребенок становится неуклюжим, чаще других детей падает и ударяется во время игры, испытывает сложности с подъемом по лестнице;
- дизартрия. Речь становится замедленной, растянутой, «смазанной», со слабой артикуляцией;
- деменция. Кратковременные провалы в памяти; у детей могут проявляться как поведенческие проблемы в школе;
- дисфагия (расстройство глотания). Пациент может не осознавать, что у него есть нарушение глотания. Не диагностированная дисфагия может проявляться в периодическом расстройстве дыхания, истощении и дегидратации;
- гепатоспленомегалия (у детей, чаще у новорожденных).

Другие возможные симптомы, позволяющие предположить наличие НП-С

У детей до 2 лет это могут быть:

- фетальные отеки/асцит;
- длительная неонатальная холестатическая желтуха;
- задержка психомоторного развития;
- мышечная гипотония;
- судороги (генерализованные тонико-клонические, простые парциальные, миоклонические).

У детей 2–10 лет это могут быть:

- атаксия/дизартрия;
- катаплексия;
- судороги (генерализованные тонико-клонические, простые парциальные, миоклонические);
- задержка психомоторного развития;
- нарушения слуха.

Дополнительно у подростков и взрослых следует обращать внимание на:

- психиатрические нарушения;
- деменцию;
- двигательные нарушения; атаксию/миоклонус/дистонию/тремор;
- дизартрию/дисфагию.

Если вы заподозрили у пациента болезнь Ниманна-Пика тип С, куда обращаться для уточнения диагноза?

Москва, Научный центр здоровья детей РАМН, отделение восстановительного лечения для детей с болезнями нервной системы НИИ ПП и ВЛ

Тел. +7 (499) 134–01–69

- **Мамедъяров Аяз Магерамович**, заведующий отделением, к. м. н., amm@nczd.ru;
- **Мазурина Елена Михайловна**, врач-невролог, к. м. н., ElenaMazurina@bk.ru;
- **Высоцкая Людмила Михайловна**, врач-невролог, к. м. н., doc_vlm@bk.ru.