С.В. Михайлова¹, Е.Ю. Захарова², Т.М. Букина², Д.А. Савин¹, С.В. Пилия¹, А.С. Петрухин¹¹ Российская детская клиническая больница, Москва² Медико-генетический научный центр, Москва

Болезнь Ниманна–Пика тип С.

Клинические примеры

Контактная информация:

Михайлова Светлана Витальевна, кандидат медицинских наук, врач-невролог отделения психоневрологии № 2 РДКБ

Адрес: 117513, Москва, Ленинский проспект, д. 117, тел.: (495) 936-94-29

Статья поступила: 14.03.2010 г., принята к печати: 14.09.2010 г.

Болезнь Ниманна–Пика тип С (НПС) — наследственное прогрессирующее заболевание нервной системы из группы лизосомных болезней накопления, возникающее в результате нарушения внутриклеточного распределения липидов, что приводит к накоплению холестерина и гликофинголипидов в головном мозге и других тканях организма. Клиническая картина болезни многообразна и проявляется в виде прогрессирующих мозжечковых когнитивных нарушений, вертикального офтальмопареза, нередко сочетается с поражением печени, селезенки и легких. В данной статье изложены основные механизмы патогенеза болезни Ниманна–Пика тип С, ведущие клинические проявления в зависимости от сроков манифестации заболевания и основные подходы терапии. Авторами описывается два случая этого заболевания, выявленных в России. Приводится сравнительная клиническая характеристика течения болезни у этих пациентов с проявлениями болезни, опубликованными ранее в литературе. В настоящее время разработано патогенетическое лечение, поэтому своевременное выявление данной патологии имеет важное значение для семьи, в которой есть ребенок с болезнью НПС.

Ключевые слова: нейродегенеративные заболевания, болезнь Ниманна–Пика тип С, судороги, атаксия, вертикальный офтальмопарез, утрата приобретенных навыков, дифференциальная диагностика, дети.

Среди лизосомных болезней накопления болезнь Ниманна–Пика тип С (НПС) является уникальной нозологической формой. В отличие от других заболеваний из этой группы, которые в основном связаны с нарушением активности фермента, при НПС происходит нарушение сортировки («sorting») молекул внутри клетки [1]. НПС относится к мультисистемной патологии, при которой в патологический процесс вовлекаются нервная система, печень, селезенка и легкие. Клиническая

картина НПС довольно сильно различается у отдельных больных по набору основных симптомов и динамике формирования клинического фенотипа [2–4]. НПС часто протекает под масками подострого склерозирующего панэнцефалита, внутриутробной инфекции, онкологических и дегенеративных заболеваний нервной системы. Понимание основных механизмов патогенеза болезни, клинической картины и нейрорадиологических данных позволяет избежать диагностических ошибок.

S.V. Mikhailova¹, E.Yu. Zakharova², T.M. Bukina², D.A. Savin¹, S.V. Piliya¹, A.S. Petrukhin¹¹ Russian Children's Clinical Hospital, Moscow² State Institution Medical Genetic Research Center, Moscow

Nimann-Pick type C disease. Clinical case studies

Nimann-Pick Type C Disease is a hereditary progressive disease of the nervous system from the group of lysosomal accumulation diseases resulting from abnormal subcellular lipid distribution, which leads to the accumulation of cholesterol and glycosphingolipid in the brain and other body tissues. Clinical presentation of the disease is varied and manifested as progressive cerebellar, cognitive disorders, vertical ophthalmoparesis, frequently combined with disorders of the liver, spleen and lungs. This article outlines the key mechanisms of Nimann-Pick type C disease pathogenesis, leading clinical presentations depending on the time the disease manifested itself and key therapy approaches. We described two cases of this disease registered in Russia. It provides a comparative clinical analysis with already published data. To date, a pathogenetic treatment course has been developed for this disease, a timely detection of this pathology is, therefore, important to the burdened family. This representative article on modern data on diagnostics and treatment of NPC is intended for neurologists, pediatricians, psychiatrists and geneticists.

Key words: neurodegenerative disease, Nimann-Pick type C disease, convulsions, ataxia, vertical ophthalmoparesis, loss of acquired skills.

Хотелось бы подчеркнуть, что НПС относится к той группе наследственных заболеваний, для которых разработаны специфические методы терапии, однако, эффективность лечения во многом зависит от сроков установления правильного диагноза и времени назначения патогенетической терапии.

Историческая справка

В 1961 г. впервые Crocker разделил болезнь Ниманна–Пика на 4 клинических фенотипа (типы А, В, С, D). До открытия молекулярно-генетического дефекта считалось, что все они обусловлены мутациями в гене сфингомиелиназы. В конце 1990-х годов были картированы гены NPC1 и NPC2, мутации, которые приводят к болезни Ниманна–Пика тип С (НПС) [5].

Этиология и патогенез

Болезнь Ниманна–Пика тип С — генетически гетерогенное аутосомно-рецессивное заболевание из группы лизосомных болезней накопления, обусловленное мутациями генов NPC1 и NPC2. Показано, что в 95% случаев болезнь НПС связана с мутациями гена NPC1 (локус 18q11–q12), около 4% случаев — с мутациями гена NPC2 (локус 14q24), в 1% — молекулярно-генетический дефект идентифицировать не удается [5]. Ген NPC1 кодирует мембранный, стерол-чувствительный белок, содержащий 13 трансмембранных доменов. Этот белок локализован в эндосомах [6]. Про функции этого белка известно мало, но совершенно очевидно, что он играет важную роль в сортировке (распределении) холестерина и некоторых гликофинголипидов внутри клетки [5, 7]. Для выполнения своих функций он тесно взаимодействует с NPC2 — небольшим белком, который имеет очень высокое сродство к холестерину [8]. Этот «тандем» белков, вероятно всего, распределяет холестерин посредством челночного механизма. При мутациях в генах NPC1 и NPC2 происходит накопление незэстерифицированного холестерина, GM2 и GM3 ганглиозидов, глюкозилцерамида и других гликофинголипидов [9]. При этом холестерин накапливается в лизосомах в очень больших концентрациях, что, вероятно, приводит к нарушению его встраивания в мембраны клетки, следствием чего является нарушение их функции, что и запускает процессы апоптотической гибели клетки [10]. Кроме того, внутрилизосомное накопление холестерина ингибирует активность сфингомиелиназы (до 20% от нормы) и приводит к накоплению сфингомиелина в клетках паренхиматозных органов (печени, селезенки, почках) и нервной системе. При микроскопическом исследовании во всех органах выявляют «пенистые» клетки — так называемые клетки Ниманна–Пика. При использовании специфических окрасок цитоплазма гистиоцитов приобретает цвет морской волны («sea-blue histiocytes») из-за отложения липопигмента или цероида. Однако, эти клетки не так типичны для болезни Ниманна–Пика тип С, как для типов А и В [5].

Классификация

К настоящему моменту на основании молекулярно-генетического дефекта выделяют два типа заболевания: болезнь Ниманна–Пика тип С 1-го типа и болезнь Ниманна–Пика тип С 2-го типа. Первоначально выделяли в отдельную форму болезнь Ниманна–Пика тип D — заболевание, выявляемое в изолятах Новой Шотландии, но в дальнейшем было показано, что причиной этой формы заболевания также являются мутации гена NPC1 [1, 11].

Эпидемиология

НПС относится к числу редких наследственных болезней обмена веществ. Заболевание распространено повсеместно. Частота заболевания 1:120 000–1:150 000 живых новорожденных. Высокая частота болезни НПС 1-го типа отмечена среди некоторых генетических изолятов: французской колонии Акадия (Новая Шотландия), групп бедуинов в Израиле, испанских поселений в Колорадо и Нью-Мексико (США), что связано с эффектом основателя [5].

Клинические проявления болезни Ниманна–Пика тип С

Заболевание может проявиться в любом возрасте — от внутриутробного до шестого десятилетия жизни, с пиком манифестации в детстве. В зависимости от возраста дебюта НПС различают несколько форм болезни, различающихся по типу течения и продолжительности жизни пациента: неонатальная, младенческая, поздняя младенческая, юношеская и взрослая формы [5].

Неонатальная форма. В неонатальном периоде НПС нередко дебютирует внутриутробной водянкой плода. У большинства больных основными и ведущими симптомами являются мышечная гипотония и задержка психомоторного развития. В половине случаев у таких пациентов отмечается поражение печени с развитием внутриспеченочного холестаза и гепатоспленомегалии. Редко заболевание имеет молниеносное течение с развитием тяжелой формы холестатической желтухи и неблагоприятным исходом на первом полугодии жизни от печеночной недостаточности. Выраженность клинической картины и отдельных симптомов меняется с возрастом. Так, у большинства пациентов желтуха и гепатоспленомегалия с возрастом исчезают почти полностью, но прогрессируют задержка психомоторного развития и интеллектуальные нарушения. Редко у таких пациентов развивается дыхательная недостаточность [2, 5].

Младенческая форма. Основные клинические симптомы НПС появляются на первом году жизни. В таких случаях обычно выявляют гепатоспленомегалию, задержку психомоторного развития, мышечную гипотонию. Большинство пациентов никогда не приобретает навыки самостоятельной ходьбы. Интеллектуальное развитие обычно не страдает. По мере прогрессирования заболевания происходит вовлечение в патологический процесс пирамидной системы и происходит постепенное снижение когнитивных функций [5].

Поздняя младенческая форма. НПС в 60–70% случаев обычно манифестирует в позднем младенческом и юношеском возрасте. Первыми клиническими симптомами этой формы являются мозжечковые расстройства (шаткость при ходьбе, дизартрия, дисметрия), которые обычно проявляются в возрасте 3–5 лет. Практически у всех пациентов наблюдается гепатоспленомегалия различной степени выраженности, но в 10% случаев данный симптом может отсутствовать. Как при поздней младенческой, так и при юношеской формах заболевания, по мере развития болезни практически у всех пациентов развивается вертикальный супрануклеарный офтальмопарез [12]. На начальных этапах болезни происходит замедление движения глазных яблок по вертикали, постепенно прогрессирующее до полного ограничения вертикального, а иногда горизонтального зрения. Нередко отмечается задержка речевого развития. По мере прогрессирования болезни происходит постепенная утрата ранее приобретенных двигательных навыков, становятся заметными интеллектуальные нарушения, появляются дисфагия и дизартрия. Иногда развивается демиелинизирующая периферическая полиневропатия [13]. Неблагоприятный

исход при поздней младенческой форме обычно наступает в первую декаду жизни.

Юношеская форма. При юношеской форме НПС начальные симптомы обычно появляются в возрасте от 6 до 15 лет. Первыми симптомами являются нарушения усвоения школьного материала, письма, снижение внимания, памяти, гиперактивное поведение, что приводит к установлению неправильного диагноза. В некоторых случаях заболевание манифестирует с психиатрических нарушений, таких как нарушение поведения, шизофреноподобный синдром, депрессия [11]. В 20% случаев наблюдается геластическая катаплексия, которая характеризуется кратковременной приступообразной утратой мышечного тонуса, приводящей к падению больного без потери сознания и нередко возникает на фоне сильных эмоциональных реакций (часто во время смеха) [14]. Со временем прогрессируют мозжечковые расстройства, появляется дисфагия, дизартрия и ухудшается интеллектуальное развитие. Частыми симптомами НПС являются экстрапирамидные расстройства в виде различных дистонических гиперкинезов. В половине случаев развиваются фокальные и/или генерализованные эпилептические приступы, трудно поддающиеся адекватной антиэпилептической терапии. На поздних стадиях НПС нарастают пирамидные нарушения в виде повышения мышечного тонуса, оживления сухожильных рефлексов, появления патологических рефлексов, бульбарно-псевдобульбарного синдрома, развиваются деменция, децеребрационная или декортикационная ригидность. Обычно гепатоспленомегалия не наблюдается. Неблагоприятный исход обычно развивается в конце второго — на третьем десятилетии жизни, обычно от интеркуррентных инфекций [5].

Взрослая форма. Манифестные симптомы НПС появляются в возрасте старше 50 лет [5]. У таких пациентов отмечается медленно-прогрессирующее течение болезни. Постепенно развиваются мозжечковые расстройства (атаксия, дизартрия, дисметрия), мышечная дистония, различной степени выраженности интеллектуальные расстройства. Нередко у взрослых болезнь НПС манифестирует с развития биполярных расстройств [15]. При этой форме редко развиваются эпилептические приступы, обычно не наблюдаются увеличение селезенки и вертикальный надъядерный офтальмопарез.

Дополнительные методы исследования

Как правило, при МРТ головного мозга на начальных стадиях патологического процесса патология не обнаруживается. По мере прогрессирования заболевания обычно наблюдают кортикальную и субкортикальную атрофию, атрофию мозжечка и перивентрикулярную лейкопатию [12, 16].

При компьютерной электроэнцефалографии регистрируют диффузное замедление биоэлектрической активности, эпилептическую активность [2, 5].

Лабораторная диагностика

Лабораторная диагностика НПС вызывает большие сложности. Специфичный гистохимический признак болезни Ниманна–Пика — накопление неэстерифицированного холестерина в лизосомах (нагрузочный тест с филипином). При окрашивании культуры клеток филипином наблюдаются интенсивные флюоресцирующие области, сконцентрированные вокруг ядра клетки, которые соответствуют накоплению неэстерифицированного холестерина. Именно на его обнаружении в клетках крови плода, ворсинах хориона или амниотических клетках основана биохимическая диагностика заболевания.

Дополнительными биохимическими маркерами могут быть: снижение активности сфингомиелиназы в лейкоцитах крови (20–30% от нормы), повышение активности маркерного фермента лизосом — хитотриозидазы в плазме крови. ДНК-диагностика является наиболее предпочтительным методом верификации диагноза. Описано несколько относительно распространенных мутаций в гене *NPC1*, которые локализованы в 20–22 экзонах гена *NPC1*, но в большинстве случаев требуется полное секвенирование генов *NPC1* и *NPC2* для выявления мутаций. Информативность такого тестирования составляет около 94% [2].

Генно-фенотипические корреляции

В гене *NPC1* описано более 200 мутаций, при этом анализ генно-фенотипических корреляций затруднителен, поскольку подавляющее большинство больных являются компаунд-гетерозиготами, но у репрезентативных выборок пациентов некоторые закономерности выявить удалось. Например, показано, что при инфантильной форме заболевания характерны нонсенс-мутации (приводящие к появлению стоп-кодона), мутации в области стеролчувствительного домена и замена p.Ala1054Thr, а мутация p.Ile1061Thr никогда не встречается у пациентов с этой формой болезни [17]. При молекулярно-генетическом тестировании 40 пациентов испанского происхождения выявлено, что аллель p.Cys177Tyr в гомозиготном состоянии приводит к поздней форме болезни с классическими неврологическими проявлениями. Для гена *NPC2* провести такой анализ не представляется возможным, поскольку описаны единичные больные с мутациями в данном гене. Неонатальная и младенческая формы заболевания были описаны у пациентов, имеющих нонсенс-мутации p.Gln45X, p.Cys47X в гомозиготном состоянии, взрослая форма болезни — при мутациях p.Val39Met и p.Ser67Pro в гомозиготном состоянии [18–20].

Дифференциальная диагностика

В связи с выраженным клиническим полиморфизмом и неспецифичностью ранних проявлений дифференциальную диагностику необходимо проводить с большим числом заболеваний как наследственной, так и ненаследственной природы. При манифестации болезни в раннем возрасте дифференциальный диагноз проводится с атрезией желчевыводящих путей, внутриутробными инфекциями, наследственными болезнями обмена веществ (тирозинемией, недостаточностью альфа 1 антитрипсина, болезнью Гоше, болезнью Ниманна–Пика тип А/В, митохондриальными гепатопатиями), онкологическими заболеваниями (лимфомой, гистиоцитозом) [21]. При поздней манифестации НПС дифференциацию следует проводить с объемным образованием головного мозга, лизосомными болезнями накопления (Gm2 ганглиозидозом, болезнью Гоше), идиопатической формой торсионной дистонии, болезнью Вильсона–Коновалова, митохондриальными и психиатрическими заболеваниями.

Лечение

При болезни НПС многочисленные попытки симптоматической медикаментозной и диетической коррекции липидного обмена, а также трансплантация гемопоэтических стволовых клеток или печени не привели к значительному успеху. В последнее время появились данные о положительном эффекте субстрат-редуцирующей терапии препаратом миглустат (Завеска, Актелион, Швейцария). Данный препарат ингибирует гликозилцерамидсинтазу — фермент, который катализирует первую

стадию синтеза гликофинголипидов и тем самым может препятствовать их накоплению. Важным достоинством миглустата является способность проникать через гематоэнцефалический барьер. Препарат назначают перорально, и он разрешен к применению с 4-летнего возраста. Рекомендуемая доза для взрослых и детей старше 12 лет составляет 200 мг 3 раза в день. Детям в возрасте от 4 до 11 лет доза рассчитывается в соответствии с площадью поверхности тела [22–23].

Всем пациентам показано проведение симптоматической терапии. При катаплексии назначают трициклические антидепрессанты, при дистонии — антихолинэргические препараты, при эпилептических приступах — антиэпилептические средства.

Результаты собственных наблюдений

За период 2009–2010 гг. нами было обследовано 11 пациентов с подозрением на НПС в возрасте от 2 до 15 лет. Критериями включения в исследование были прогрессирующие неврологические нарушения в сочетании с поражением внутренних органов или без таковых, а также повышение активности маркерного фермента лизосом — хитотриозидазы в плазме крови. Всем пациентам, включенным в исследование, был проведен полный анализ гена *NPC1* методом прямого секвенирования. У двух пациентов были обнаружены мутации в гене *NPC1*, что позволило подтвердить предполагаемый диагноз.

Один пациент находился на стационарном лечении и прошел тщательное клиническое и лабораторное обследование; второй больной обследовался амбулаторно, а представленные с места жительства выписки о развитии болезни были недостаточно информативны. В связи с редкой встречаемостью данной патологии, каждый случай этого заболевания важен для более полного представления о клинической разнообразии этой наследственной патологии.

Клинические примеры

Больной Б., 9 лет, поступил в стационар с жалобами на шаткость походки, частые падения, прихрамывание при ходьбе («тянет левую ногу»), нарушение мелкой моторики, появление атетоидных гиперкинезов в конечностях, нарушение речи, снижение памяти и утомляемость. Из анамнеза известно, что ребенок от нормально протекавшей беременности, родов в срок путем кесарева сечения. Физическое развитие в раннем возрасте соответствовало средним значениям. Наследственность неотягощена. Профилактические прививки проводились по календарю. В возрасте 5 лет на фоне полного здоровья у мальчика появились жалобы на приступы головокружений. В 7 лет родители стали обращать внимание на присоединение неуверенной походки с тенденцией к пошатыванию и падению влево, общую вялость, нарастающее снижение памяти, заикание. Стали появляться трудности в учебе («плохие дни»). Обследовался по месту жительства. По данным МРТ головного мозга — диффузные субатрофические корко-подкорковые изменения вещества мозга. Желудочковая система умеренно вторично расширена, S = D. Ликвородинамика компенсирована. В перивентрикулярном белом веществе, преимущественно теменных регионов отмечаются зоны повышения МР сигнала на T2 ВИ и режиме FLAIR, характерные для лейкопатии. При проведении МР венографии с внутривенным контрастным усилением синусы проходимы, однако можно отметить некоторое сужение просвета левого поперечного синуса. Данные компьютерной

электроэнцефалографии (КЭЭГ) выраженных изменений не выявили. Курсами проводилась метаболическая, ноотропная терапия с некоторой положительной динамикой в виде улучшения координаторных функций, уменьшения вестибулярных нарушений. По окончании курса лечения родители отмечали быстрый регресс положительной динамики, нарастание координаторных и речевых нарушений, появление прихрамывания на левую ногу.

При осмотре на момент поступления: гиперстеническое телосложение, повышенное питание. Кожные покровы бледные, видимые слизистые оболочки чистые. В легких везикулярное дыхание проводится во все отделы, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка — не увеличены. Стул, диурез не нарушены.

Неврологический статус: ребенок в сознании, ориентирован, несколько негативен к осмотру, плаксив, инструкции выполняет, правильно отвечает на вопросы. Общемозговых, менингеальных симптомов не выявляется. Обоняние сохранено, зрение не исследовано. Глазные щели асимметричны (справа шире), нарушения движения глазных яблок в виде ограничения по вертикали, проявляющиеся только при спонтанных движениях, а не при слежении за неврологическим молоточком, точки выхода тройничного нерва безболезненные. Лицо симметричное. Выявляется горизонтальный мелкоамплитудный нистагм в крайнем левом отведении. Небная занавеска подвижна. Мозжечковая дизартрия. Дисфонии, дисфагии — нет. Небный и глоточный рефлексы повышены. Повороты головы в полном объеме. Язык по средней линии.

При исследовании рефлекторно-двигательной сферы отмечается изменение походки, элементы гемипареза. Мышечная дистония с 2-х сторон, сухожильные рефлексы высокие, без четкой разницы сторон. Сила мышц снижена до 4-х баллов. Положительный симптом Бабинского с двух сторон, больше слева.

Координаторная сфера: в позе Ромберга пошатывается. Пальце-носовую, пальце-молоточковую пробы выполняет с интенцией, гиперметрией. Чувствительных нарушений не выявлено. Тазовых, вегетативных расстройств не отмечается.

Высшие корковые функции: объем навыков, знаний представляется сниженным.

Лабораторные исследования

В общих анализах крови и мочи патология не выявлена. Биохимический анализ крови: АСТ-55 (норма 10–42) Ед/л, Са (ионизированный) — 1,17 (норма 0,98–1,13) моль/л. В цереброспинальной жидкости: цитоз $2,7 \times 10^3$, белок 0,3 (норма 0,08–0,42) г/л, глюкоза 2,86 (норма 3,33–4,44) ммоль/л, в цитопрепарате — 74 сохраненные клетки: моноциты (23) + макрофаги (51). Иммуноглобулины крови в пределах возрастной нормы. Анализ крови на α -фетопротеин — 1,4 МЕ/мл (норма 0–9,5). Лактат сыворотки крови натощак и после нагрузки: 2,4 ммоль/л и 1,6 ммоль/л, соответственно. Анализ ликвора на лактат после нагрузки: 1,5 ммоль/л.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга: на представленных МР изображениях в сравнении с ранее проведенным исследованием можно отметить некоторое повышение МР сигнала на T2 ВИ и режиме FLAIR от перивентрикулярного белого вещества с утрированием ранее выявленных зон лейкопатии в теменных областях. Степень атрофических изменений и вентрикулярная геометрия остаются прежними.

По данным КЭЭГ, в конвексимальных отделах полушарий регистрируются диффузные общемозговые изменения

биоэлектрической активности, проявляющиеся в виде дизритмии и дезорганизации корковой ритмики, отсутствия регулярного основного α -ритма в задних отделах полушарий, доминировании медленных форм активности тета-диапазона по всем отделам конвекса, усиливающих при выполнении HV пробы. РФС: фотопароксизмальной реакции в коре больших полушарий не выявляется.

Ультразвуковое исследование брюшной полости: печень не увеличена, контуры ровные, паренхима однородная, эхогенность обычная, подчеркнут сосудистый рисунок, хвостатая доля не изменена; поджелудочная железа умеренно увеличена в хвосте, $18 \times 7 \times 22$ мм, контуры ровные, паренхима умеренно неоднородная, вирсунгов проток не расширен; желчный пузырь обычной формы, в просвете пристеночный осадок, стенки плотные, холедох не расширен; селезенка соответствует возрасту, структура зернистая; почки расположены обычно, контуры ровные, размеры соответствуют возрастной норме, паренхима — дифференцировка и васкуляризация сохранены, чашечно-лоханочная система не расширена, стенки уплотнены.

Исследование зрительных вызванных потенциалов: на реверсивный паттерн регистрируются признаки дисфункции проведения возбуждения в центральных отделах зрительной афферентной системы с двух сторон, больше слева, проявляющиеся увеличением латентности основного компонента P100 при стимуляции левого глаза до 115 мс, при стимуляции правого глаза — до 109 мс по сравнению с нормой.

На рентгенограмме легких в прямой проекции легочные поля одинаковой прозрачности, легкие вздуты. Легочный рисунок не изменен, корни структурны, не расширены, не уплотнены, рисунок их не изменен. Тень средостения не расширена, расположена срединно. Тень сердца не изменена, не расширена. Костальная плевра не изменена. Плевральные синусы свободны. Диафрагма с четкими, ровными контурами, расположена обычно.

Данный клинический случай НПС, безусловно, классический с дебютом в детском возрасте (поздняя младенческая форма). Учитывая возраст начала болезни (5 лет), прогрессирующее течение, данные клинического осмотра: мозжечковый синдром, полносторонний гемипарез, полиневритопатия; данные дополнительных исследований — МРТ головного мозга (корково-подкорковая субатрофия полушарий большого мозга, субатрофия мозжечка, негрубая лейкопатия) дифференциальный диагноз проводился с наследственными нейродегенеративными заболеваниями, такими как Gm2 ганглиозидоз, болезнь Фридрейха, атаксия-окуломоторная апраксия, синдромом Луи–Бар, а также с митохондриальными болезнями.

Так же, как и в данном случае, при болезни Фридрейха и Gm2 ганглиозидозе первым симптомом болезни является расстройство походки — неустойчивость, неловкость при быстрой ходьбе и беге. Постепенно к нарушению ходьбы и неустойчивости в позе Ромберга присоединяется интенционный тремор, дискоординация в руках. Расстройства речи возникают рано и носят сложный мозжечково-дизартрический характер. При классической форме атаксии Фридрейха, в отличие от болезни НПС, часто развивается сухожильная арефлексия, которая является ранним и специфическим симптомом болезни; возникает нарушение суставно-мышечной и вибрационной чувствительности. Данных симптомов у пациента отмечено не было. Болезнь Фридрейха так же, как и НПС, относится к мультисистемной патологии, однако набор клинических проявлений при этих заболеваниях значительно отличается. Характерным для болезни Фридрейха

является вовлечение в патологический процесс костной системы с формированием так называемой «стопы Фридрейха»; нередко отмечаются кифосколиоз, кардиомиопатия и различные эндокринные нарушения. По данным литературы, при поздних формах Gm2 ганглиозидоза обычно развиваются различные типы эпилептических приступов (генерализованные тонико-клонические, миоклонические), резистентные к антиэпилептической терапии, что не было зарегистрировано в нашем случае [2]. Неврологически неотличимыми от НПС заболеваниями являются атаксия-окуломоторная апраксия и синдром Луи–Бар. Также, как и НПС, атаксия-окуломоторная апраксия дебютирует в раннем детском возрасте. Начальными симптомами атаксии-окуломоторной апраксии являются мозжечковые расстройства, со временем присоединяется апраксия глазодвигательной мускулатуры, часто развивается полиневропатия. В отличие от НПС при синдроме Луи–Бар обнаруживают повышение уровня α -фетопroteина и изменения иммуноглобулинов основных классов [24].

Дифференциальный диагноз проводился также с митохондриальной патологией, в частности с синдромом прогрессирующей наружной офтальмоплегии, при которой помимо появления глазодвигательных нарушений (как у нашего пациента) наблюдаются птоз, мышечная слабость в проксимальных отделах конечностей, повышение уровня лактата в крови и цереброспинальной жидкости. Одна из мутаций, выявленных у нашего пациента — замена цитозина на тимин в положении 2861 приводит к замене аминокислоты Ser954Leu и относится к числу мутаций, значительно нарушающих функции белка. Второй мутантный аллель — c.3614delC является новой мутацией, но, можно предположить, что он также существенно влияет на функцию белка, поскольку приводит к сдвигу рамки считывания.

Таким образом, в данном случае тщательный сбор анамнеза, выявление последовательности появления основных симптомов стали основными критериями, на основании которых появилась возможность предположить клинический диагноз.

Большая Б., 5 лет. Родители обратились в поликлиническое отделение с жалобами на задержку психомоторного развития и увеличение размеров печени и селезенки.

Из анамнеза известно, что ребенок от второй беременности, протекавшей без особенностей, вторых срочных самостоятельных родов. Наследственность не отягощена. Профилактические прививки проведены по календарю. На первом году жизни наблюдалась у ортопеда по поводу дисплазии тазобедренных суставов. Со слов родителей, к возрасту полутора лет стала заметна задержка психомоторного развития, при обследовании по месту жительства ребенку был установлен диагноз: детский церебральный паралич. Девочке проводилась реабилитационная терапия без явного положительного эффекта. В возрасте 3 лет при проведении ультразвукового исследования органов брюшной полости было обнаружено увеличение размеров печени и селезенки, в связи с чем ребенок проходил обследование и лечение в гематологическом отделении. С диагностической целью была проведена пункция костного мозга, в которой были выявлены клетки Гоше, что позволило заподозрить заболевание из группы лизосомных болезней накопления.

При осмотре на момент поступления состояние очень тяжелое. Кожные покровы сухие, чистые. Сердечные тоны приглушены, отмечается систолический шум в V точ-

ке. Аускультативно в легких дыхание жесткое, проводится во все отделы. Печень увеличена: + 3 см, +4 см, +4 см из-под края реберной дуги, край плотный, селезенка +6 см из-под края реберной дуги, край эластичный. Стул, диурез не нарушены.

В неврологическом статусе: общемозговых и менингеальных симптомов нет. Взор фиксирует и прослеживает, движения глазных яблок в полном объеме, лицо симметричное, глоточные и небные рефлексы снижены, дисфагия и дисфония. Голову не держит, не сидит, не ходит. Мышечная гипотония. Контрактуры крупных суставов. В сознании, задержка психомоторного развития, не говорит, окружающим не интересуется.

Лабораторные исследования: в общем анализе крови — гемоглобин 98 г/л, эритроциты $3,6 \times 10^{12}$ /л, цветовой показатель 0,81, тромбоциты 198×10^9 /л, лейкоциты $5,0 \times 10^9$ /л, палочкоядерные 1%, сегментоядерные 45%, эозинофилы 1%, лимфоциты 44%, моноциты 8%, СОЭ 12 мм/ч. В биохимическом анализе крови: АСТ — 55 (10–42) Ед/л, Са (ионизированный) — 1,17 (0,98–1,13) ммоль/л.

Данный клинический случай иллюстрирует сложности дифференциальной диагностики НПС. Учитывая раннюю манифестацию болезни (на первом году жизни), прогрессирующее течение болезни, данные клинического осмотра (гепатолиенальный синдром, задержка психомоторного развития), дополнительных данных (наличие клеток Гоше в пунктате костного мозга), дифференциальный

диагноз, в первую очередь, проводился с заболеваниями из группы лизосомных болезней накопления, протекающими с гепатоспленомегалией и неврологическими нарушениями (болезнью Гоше, болезнью Ниманна–Пика тип А/В, ганглиозидозами). При проведении исследований был выявлен высокий уровень хитотриозидазы (950 ммоль/мл в ч, при норме до 198 ммоль/мл в ч). Именно эта находка и послужила основанием для поиска причин болезни среди других, более редких форм лизосомных болезней накопления. Интересно, что у пациента Б., также была выявлена мутация Ser954Leu в гетерозиготном состоянии, второй мутации мы не обнаружили (вероятно, в связи с недостаточным количеством биологического материала пробанда).

Заключение

Клиническая диагностика нейродегенеративных болезней представляет значительные трудности, связанные с чрезвычайной редкой встречаемостью отдельных форм, дебютом в любом возрасте, выраженным клиническим полиморфизмом, возможностью атипичного течения. Приоритетную роль в диагностике играют биохимические и молекулярно-генетические методы исследования. В настоящее время для данного заболевания разработано патогенетическое лечение и возможно проведение пренатальной диагностики. Своевременное выявление патологии играет ключевую роль в дальнейшем прогнозе болезни.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Carstea E.D., Morris J.A., Coleman K.G. et al. Niemann-Pick C1 disease gene: homology to mediators of cholesterol homeostasis // *Science*. — 1997; 277: 228–31
2. Краснопольская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ. Справочное пособие для врачей. — М.: Москва, 2005. — 364 с.: ил.
3. Millard E.E., Gale S.E., Dudley N. et al. The sterol-sensing domain of the Niemann-Pick C1 (NPC1) protein regulates trafficking of low density lipoprotein cholesterol // *J. Biol. Chem.* — 2005; 280: 28581–90.
4. Zervas M., Somers K.L., Thrall M.A. et al. Critical role for glycosphingolipids in Niemann-Pick disease type C // *Curr. Biol.* — 2001; 11: 1283–7.
5. Scriver C.R. et al. (eds). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases* (McGraw–Hill). — New York, 2005.
6. Strauss J.F., Liu P., Christenson L.K. et al. Sterols and intracellular vesicular trafficking: lessons from the study of NPC1 // *Steroids*. — 2002; 67: 947–51.
7. Greer W.L., Dobson M.J., Girouard G.S. et al. Mutations in NPC1 highlight a conserved NPC1-specific cysteine-rich domain // *Am. J. Hum. Genet.* — 1999; 65: 1252–60.
8. Vanier M.T., Millat G. Structure and function of the NPC2 protein // *Biochim. Biophys. Acta*. — 2004; 1685: 14–21.
9. Millat G., Marçais C., Rafi M.A. et al. Niemann-Pick C1 disease: the I1061T substitution is a frequent mutant allele in patients of Western European descent and correlates with a classic juvenile phenotype // *Am. J. Hum. Genet.* — 1999; 65: 1321–9.
10. Millat G., Marçais C., Tomasetto C. et al. Lipid and cholesterol trafficking in NPC // *Biochim. Biophys. Acta*. — 2004; 1685: 28–37.
11. Imrie J., Vijayaraghaven S., Whitehouse C. et al. Niemann-Pick disease type C in adults // *J. Inherit. Metab. Dis.* — 2002; 25: 491–500.
12. Tedeschi G., Bonavita S., Barton N.W. et al. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging in the clinical evaluation of patients with Niemann-Pick type C disease // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 1998; 65: 72–9.

13. Zafeiriou D.I., Triantafyllou P., Gombakis N.P. et al. Niemann-Pick type C disease associated with peripheral neuropathy // *Pediatr. Neurol.* — 2003; 29: 242–4.
14. Kanbayashi T., Abe M., Fujimoto S. et al. Hypocretin deficiency in niemann-pick type C with cataplexy // *Neuropediatrics*. — 2003; 34: 52–3.
15. Sullivan D., Walterfang M., Velakoulis D. Bipolar disorder and Niemann-Pick disease type C // *Am. J. Psychiatry*. — 2005; 162: 1021–2.
16. Grau A.J., Brandt T., Weisbrod M. et al. Adult Niemann-Pick disease type C mimicking features of multiple sclerosis // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 1997; 63: 552.
17. Millat G., Chikh K., Naureckiene S. et al. Niemann-Pick disease type C: spectrum of HE1 mutations and genotype/phenotype correlations in the NPC2 group // *Am. J. Hum. Genet.* — 2001; 69: 1013–21.
18. Chikh K., Rodriguez C., Vey S. et al. Niemann-Pick type C disease: subcellular location and functional characterization of NPC2 proteins with naturally occurring missense mutations // *Hum. Mutat.* — 2005; 26: 20–8.
19. Fernandez-Valero E.M., Ballart A., Iturriaga C. et al. Identification of 25 new mutations in 40 unrelated Spanish Niemann-Pick type C patients: genotype-phenotype correlations // *Clin. Genet.* — 2005; 68: 245–54.
20. Park W.D., O'Brien J.F., Lundquist P.A. et al. Identification of 58 novel mutations in Niemann-Pick disease type C: correlation with biochemical phenotype and importance of PTC1-like domains in NPC1 // *Hum Mutat.* — 2003; 22: 313–25.
21. Yerushalmi B., Sokol R.J., Narkewicz M.R. et al. Niemann-pick disease type C in neonatal cholestasis at a North American Center // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2002; 35: 44–50.
22. Patterson M.C., Platt F. Therapy of Niemann-Pick disease, type C // *Biochim. Biophys. Acta*. — 2004; 1685: 77–82.
23. Patterson M.C., Vecchio D., Prady H. et al. Miglustat for treatment of Niemann-Pick C disease: a randomised controlled study // *Lancet Neurol.* — 2007; 6: 765–72.
24. Иллариошкин С.Н., Руденская Г.Е., Иванова-Смоленская И.А. Наследственные атаксии и паралигии. — М: МЕД пресс-информ, 2006. — 416 с.