

Л.С. НАМАЗОВА-БАРАНОВА^{1,2,3}, д.м.н., профессор, А.К. ГЕВОРКЯН^{1,2}, к.м.н., Н.Д. ВАШАКМАДЗЕ¹, к.м.н., Л.С. ВЫСОЦКАЯ¹,
А.М. МАМЕДЬЯРОВ¹, д.м.н., Т.В. МАРГИЕВА^{1,2}, к.м.н.

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

³ Российский научный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

ТРУДНЫЙ ДИАГНОЗ

БОЛЕЗНЬ НИМАННА – ПИКА, ТИП С

В условиях современных диагностических возможностей и повышения уровня знаний врачей все чаще выявляют болезни, которые ранее считались крайне редкими. Наряду с достижениями фармакологической промышленности, своевременная диагностика и назначение адекватной терапии позволяют во многих случаях сохранить жизнь ребенку и замедлить прогрессирование болезни. Статья посвящена редкой, генетически обусловленной патологии из группы лизосомных болезней, наследуемой аутосомно-рецессивно, — болезни Ниманна – Пика, тип С. Подробно представлены варианты клинического течения и методы диагностики.

Ключевые слова: лизосомные болезни, болезнь Ниманна – Пика, тип С, диагностика, клиническое течение, лечение, дети

Болезни накопления — группа редких генетически детерминированных болезней, обусловленных нарушением синтеза лизосомных ферментов, контролирующих внутриклеточное расщепление макромолекул (гликозаминогликанов, гликолипидов, гликопротеинов) и внутрилизосомным их накоплением, что приводит к прогрессирующему нарушению функции поврежденных органов. Наиболее часто в патологический процесс вовлекаются печень, селезенка, центральная нервная система, костная система [1–4]. В результате мутации гена снижается активность того или иного фермента (до 10–20% нормы), что характерно для мукополисахаридозов и гликогенозов. В редких случаях нарушается т. н. сортировка молекул внутри клеток. Последнее свойственно болезни Ниманна – Пика, тип С (НП-С), которая представляет собой сфингомиелиновый липидоз, развивающийся в результате наследственной недостаточности белков, участвующих во внутриклеточном транспорте липидов, и вторичного снижения активности сфингомиелиназы (до 20% нормы). Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Гены *NPC1* и *NPC2* локализируются в локусах 18q11-q12 и 14q24.3. Болезнь обусловлена мутацией гена *NPC1* (95%) или *NPC2* (4%), в 1% случаев молекулярно-генетический дефект идентифицировать не удается [1–9].

КЛАССИФИКАЦИЯ

В зависимости от 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, выявляемую в изолятах Новой Шотландии, но в дальнейшем было показано, что причиной этой формы болезни также являются мутации гена *NPC1* [2, 5, 10].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

НП-С относится к числу редких наследственных болезней обмена веществ. Заболевание распространено повсеместно. Частота заболевания — 1 : 120 000–1 : 150 000 живых новорожденных. Высокая частота болезни НП-С 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 [11, 12].

КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ БОЛЕЗНИ НИМАННА – ПИКА, ТИП С

Болезнь может манифестировать в любом периоде жизни — от внутриутробного до пожилого возраста, но чаще признаки НП-С появляются в раннем детском возрасте и быстро прогрессируют, приводя к нарушению функций поврежденных органов. Течение болезни и продолжительность жизни пациента во многом зависят от возраста, в котором произошел дебют. Выделяют следующие формы НП-С: неонатальную, младенческую, позднюю младенческую, юношескую и взрослую [2, 11–13].

Неонатальная форма (дебют до 3 мес.) характеризуется развитием внутриутробной водянки плода. После рождения преобладает мышечная гипотония и задержка психомоторного развития, которые прогрессируют и приводят к нарушениям интеллекта. Приблизительно в половине случаев отмечаются внутрипеченочный холестаз, желтуха и гепатоспленомегалия, которые с возрастом могут полностью исчезнуть. Редко наблюдается молниеносное течение с развитием тяжелой формы холестатической желтухи и неблагоприятным исходом на первом полугодии жизни от печеночной недостаточности. В небольшом числе случаев развивается дыхательная недостаточность [9, 10, 13].

При младенческой форме (3 мес. – 2 года) основные клинические симптомы НП-С (гепатоспленомегалия, задержка психомоторного развития, мышечная гипотония) появля-

ются на первом году жизни. Большинство пациентов никогда не приобретают навыки самостоятельной ходьбы. Интеллектуальное развитие обычно не страдает. По мере прогрессирования болезни происходит вовлечение в патологический процесс пирамидной системы, постепенно развивается снижение когнитивных функций [11].

НП-С в 60–70% случаев обычно манифестирует в позднем младенческом и раннем детском возрасте (**поздняя младенческая форма — 2–6 лет**). Первыми клиническими симптомами этой формы являются мозжечковые расстройства (шаткость при ходьбе, дизартрия, дисметрия), которые обычно проявляются в возрасте 3–5 лет. В 90% случаев наблюдается гепатоспленомегалия различной степени выраженности. По мере прогрессирования болезни (в т. ч. при юношеской форме) практически у всех пациентов развивается вертикальный супрануклеарный офтальмопарез [14]. На начальных этапах происходит замедление движения глазных яблок по вертикали, постепенно прогрессирующее до полного ограничения вертикального, а иногда и горизонтального взора. Нередко отмечается задержка речевого развития. В дальнейшем постепенно утрачиваются ранее приобретенные двигательные навыки, проявляются интеллектуальные нарушения, развивается дисфагия и дизартрия, реже демиелинизирующая периферическая полинейропатия [14, 15]. Неблагоприятный исход при поздней младенческой форме обычно наступает в первую декаду жизни [2, 13].

При **юношеской форме** болезни НП-С первые симптомы обычно появляются в возрасте от 6 до 15 лет в виде нарушения усвоения школьного материала, письма, снижения внимания, памяти, гиперактивного поведения, что приводит к установлению неправильного диагноза. В некоторых случаях болезнь манифестирует с психиатрических нарушений, таких как нарушение поведения, шизофреноподобный синдром, депрессия [2, 11]. В 20% случаев наблюдается геластическая катаплексия: кратковременная приступообразная утрата мышечного тонуса, приводящая к падению больного без потери сознания, чаще возникающая на фоне сильных эмоциональных реакций (например, во время смеха) [16, 17]. Со временем прогрессируют мозжечковые расстройства, появляются дисфагия, дизартрия и ухудшается интеллектуальное развитие. Частыми симптомами НП-С 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 НП-С нарастают пирамидные нарушения в виде повышения мышечного тонуса, оживления сухожильных рефлексов, появления патологических рефлексов, бульбарно-псевдобульбарного синдрома; развивается деменция, децеребрационная или декортикационная ригидность. Гепатоспленомегалия обычно не наблюдается. Неблагоприятный исход чаще развивается в конце второго – начале третьего десятилетия жизни, обычно от интеркуррентных инфекций [16–18].

Взрослая форма. Симптомы болезни НП-С появляются на втором-третьем десятилетии жизни, но могут возникнуть и в возрасте старше 50 лет [18]. Характерно медленно про-

грессирующее течение болезни. Постепенно развиваются мозжечковые расстройства (атаксия, дизартрия, дисметрия), мышечная дистония, различной степени выраженности интеллектуальные расстройства. Нередко у взрослых болезнь НП-С манифестирует с развития биполярных расстройств [16–18]. При этой форме эпилептические приступы развиваются редко, не характерно увеличение селезенки и вертикальный надъядерный офтальмопарез.

■ ДИАГНОСТИКА

В настоящее время основными методами диагностики НП-С считают биохимические тесты, позволяющие выявить нарушение внутриклеточного транспорта и гомеостаза холестерина. Наличие мутаций *NPC1*- или *NPC2*- генов в сочетании с характерными клиническими проявлениями подтверждает диагноз. Для изучения новых мутаций необходимы дополнительные исследования [1, 2, 5, 6, 9].

Для диагностики болезни биохимическими методами требуется наличие живых клеток (обычно культуры фибробластов кожи).

■ Болезни накопления – группа редких генетически детерминированных болезней, обусловленных нарушением синтеза лизосомных ферментов, контролирующих внутриклеточное расщепление макромолекул (гликозаминогликанов, гликолипидов, гликопротеинов) и внутрилизосомным их накоплением, что приводит к прогрессирующему нарушению функции поврежденных органов

Самым чувствительным и специфичным методом считают тест с окрашиванием филипином. Фибробласты культивируют в среде с большим содержанием липопротеидов низкой плотности, после чего клетки фиксируют и окрашивают филипином. В 85% случаев («классический биохимический фенотип») при флюоресцентной микроскопии в исследуемых клетках обнаруживают многочисленные флюоресцирующие (заполненные холестерином) перинуклеарные пузырьки. Менее выраженное накопление холестерина отмечается в 15% случаев («вариантный биохимический фенотип»). Интерпретировать результаты микроскопии в таких случаях часто трудно, а результаты могут быть как ложноположительными, так и ложноотрицательными [19, 20].

Второй по информативности тест — измерение скорости образования эфира холестерина, индуцированного липопротеинами низкой плотности, в культуре фибробластов [19, 20]. В клеточных линиях пациентов с «классическим биохимическим фенотипом» скорость этерификации холестерина близка или равна нулю; при «вариантном биохимическом фенотипе» наблюдается легкое нарушение этерификации холестерина. Соответственно, результаты теста могут оказаться неоднозначными. В таких случаях для подтверждения

диагноза необходим анализ генетических мутаций. Учитывая сложность, высокую стоимость и трудоемкость биохимического исследования, при положительной пробе с филипином часто сразу проводят анализ мутаций [19, 20].

Биохимические тесты недостаточно информативны в случае гетерозиготных носителей болезни НП-С: результаты пробы с филипином при этом могут быть нормальными; наблюдаются легкие нарушения, сходные с таковыми в «вариантных» клеточных линиях [20, 21].

Исследование мазков костного мозга, окрашенных филипином (а также по Гимзе), позволяет выявить пенистые клетки, заполненные холестерином, считается экспресс-методом скрининга НП-С, однако не дает возможности установить окончательный диагноз [20, 21].

Для пренатальной диагностики НП-С следует использовать молекулярно-генетический метод [5].

Гистологические методы предполагают исследование биоптатов тканей с помощью световой и электронной микроскопии. Обнаруживают характерные (но неспецифические) пенистые клетки и/или голубые гистиоциты в костном мозге, селезенке, печени, легких и лимфатических узлах (при световой микроскопии), в некоторых случаях выявляя скрытое поражение кожи, скелетных мышц и глаз [16, 22, 23]. Отсутствие изменений при световой микроскопии не исключает диагноз болезни НП-С (например, проявляющейся холестатическим поражением печени у новорожденных).

Патогномонично для НП-С обнаружение полиморфных цитоплазматических включений при **электронной микроскопии** биоптатов печени или кожи, однако их выявляют не всегда [5, 16, 22].

Генетическое исследование является золотым стандартом для окончательной верификации диагноза, а также для пренатальной диагностики [5, 16]. Молекулярно-генетическое исследование генов *NPC1* и *NPC2* проводится в специализированных лабораториях. В некоторых случаях для выявления мутации *NPC1* необходимо выполнить комбинированное исследование гДНК и сДНК [5, 6, 16, 23].

Выявление носителей и пренатальный диагноз

В случае подтверждения диагноза болезни НП-С необходимо осуществить генетическое консультирование пациента: уточнить характер заболевания, тип наследования, дать рекомендации по планированию семьи (с проведением пренатальной диагностики). ДНК рекомендовано исследовать у обоих родителей.

Пренатальный диагноз может быть установлен на основании исследования хорионических ворсинок на 10–12-й нед беременности. Предпочтительным считают молекулярно-генетический анализ, для которого (в отличие от биохимической пренатальной диагностики) не требуется культура клеток [5].

Разнородность и варибельность клинических проявлений НП-С в зависимости от возраста манифестации обуславливают гиподиагностику болезни. Это очевидно на примере нашей страны: на начало 2010 г. в РФ было диагностировано всего 2 пациента с диагнозом «болезнь Ниманна – Пика, тип С» [24], но и в последующем, несмотря на многочисленные

публикации по данной теме в медицинской периодической литературе, проведение научно-практических семинаров, зарегистрировано всего 7 случаев данной патологии [2, 10, 24, 25]. Учитывая распространенность болезни, очевидно, что пациентов с болезнью НП-С в стране должно быть больше. А это означает, что они в отсутствие специфической терапии подвергаются риску быстрого прогрессирования болезни, инвалидизации и, самое худшее, более раннему наступлению неблагоприятного исхода. В то время как раннее назначение специфической терапии позволяет замедлить дальнейшее развитие болезни. В настоящее время лучшую доказательную базу по эффективности и безопасности имеет лекарственный препарат миглустат (Завеска, Actelion Pharmaceuticals Ltd, Швейцария). Это единственный препарат, разрешенный для применения при НП-С. Миглустат – небольшая молекула (иминосахар), которая конкурентно ингибирует фермент глюкозилцерамид синтетазу, катализирующую первый этап синтеза гликофинголипидов [26–28], тем самым подавляет накопление нейротоксичных ганглиозидов GM2 и GM3, лактозилцерамида и глюкозилцерамида. В странах Евросоюза (ЕС), США и некоторых других миглустат применяют для лечения больных с легкой или среднетяжелой формами болезни Гоше 1-го типа, которым не показана заместительная терапия ферментами [26–28]. Миглустат зарегистрирован для лечения болезни НП-С в 2006 г. в странах ЕС, в 2008 г. – в США. В январе 2009 г. Комиссия ЕС расширила показания к применению миглуста: лечение прогрессирующих неврологических проявлений НП-С у взрослых и детей [2].

■ Разнородность и варибельность клинических проявлений НП-С в зависимости от возраста манифестации обуславливают гиподиагностику болезни. На начало 2010 г. в РФ было диагностировано всего 2 пациента с диагнозом «болезнь Ниманна – Пика, тип С», но и в последующем, несмотря на многочисленные публикации по данной теме в медицинской периодической литературе, проведение научно-практических семинаров, зарегистрировано всего 7 случаев данной патологии

Поскольку время начала специфической и адекватной симптоматической терапии имеет решающее значение для прогноза при болезни НП-С, важно как можно раньше выявить болезнь – установить диагноз. Данная проблема побудила группу исследователей во главе с профессором Е.А. Wijburg к созданию алгоритма диагностики болезни НП-С [29].

Ученые поставили перед собой следующие цели:

1) разработать прогностический инструмент «индекс подозрения болезни НП-С» и валидировать специфичность и чувствительность показателей на основании анализа историй болезней пациентов;

2) разработать балльную шкалу оценки симптомов и их комбинаций для оценки вероятности диагноза болезни НП-С;

3) разработать простой инструмент, который мог бы позволить врачам различных специальностей, не знакомым с проблемой болезни НП-С:

- понимать основные симптомы и проявления,
- предположить у пациента болезнь НП-С как возможный диагноз.

В рамках данного исследования все симптомы болезни НП-С были разделены на три основные категории: висцеральные, неврологические и психиатрические. Ретроспективный анализ данных 216 пациентов, направленных на обследование с подозрением на болезнь НП-С в 7 центрах Европы и Австралии, позволил оценить диагностическую важность каждого отдельного симптома и их совокупности. По результатам статистического анализа, симптомы внутри каждой категории были разделены на 5 групп по степени вероятности болезни НП-С: от наиболее вероятных (40 баллов/пункт), таких как вертикальный супрануклеарный паралич зрения и геластическая катаплексия, до маловероятных или дополнительных (1 балл/пункт), таких как гипотония, судороги и миоклонус. К примеру, атаксия встречается примерно у 80% пациентов с болезнью Ниманна – Пика, тип С [1], как симптом в данном алгоритме оценена в 10 баллов (средний индекс вероятности). Подобный симптом может встречаться при многих других наследственных болезнях, т. е. специфичность его невысока. В то же время необъяснимая изолированная спленомегалия, встречающаяся примерно в 50% случаев болезни НП-С [20], является высоко-специфичным симптомом этой патологии (20 баллов).

В разделе «висцеральные симптомы» учитываются также данные анамнеза. Несмотря на возможность полного разрешения в течение первого года жизни затажной желтухи, гепатоспленомегалии (в случае их наличия у пациентов в периоде новорожденности), эти симптомы являются важными для постановки диагноза.

В ходе разработки диагностического алгоритма была проведена оценка взаимосвязи симптомов. Наличие у пациента одновременно симптомов из категорий «неврологические» и «висцеральные» повышает прогностический балл НП-С на 40, как и сочетание висцеральных и психиатрических симптомов. Сочетание неврологических и психиатрических симптомов оценено в 20 баллов. Дополнительно оценивается семейный риск: 40 баллов — при наличии родных братьев/сестер или родителей с болезнью Ниманна – Пика, тип С, 20 баллов — двоюродных братьев/сестер с данной патологией.

Суммарная оценка или прогностический балл позволяет врачу разработать тактику дальнейшего ведения пациента:

- <40 баллов — диагноз болезни НП-С маловероятен;
- 40–69 баллов — необходимо дальнейшее наблюдение, консультация в специализированном центре для проведения дифференциальной диагностики;
- ≥70 баллов — высокая вероятность болезни НП-С, необходимо срочно направить пациента в специализированный центр для диагностики.



ЛИТЕРАТУРА

1. Vanier M.T., Millat G. Niemann–Pick disease type C. *Clin. Genet.* 2003; 64: 269–281.
2. Wraith J, Baumgartner M, Bembli B. Рекомендации по диагностике и лечению болезни Ниманна – Пика типа С. *Педиатрическая фармакология.* 2010; 7 (1): 16–24.
3. URL: <http://www.esgld.org/> (European Study Group on Lysosomal Diseases — ESGLD).
4. URL: <http://www.hgmd.cf.ac.uk> HGMD (Human Gene Mutation Database, Cardiff).
5. Vanier MT. Prenatal diagnosis of Niemann–Pick diseases types A, B and C. *Prenat. Diagn.* 2002; 22: 630–632.
6. Millat G, Bailo N, Molinero S et al. Niemann–Pick C disease: use of denaturing high performance liquid chromatography for the detection of NPC1 and NPC2 genetic variations and impact on management of patients and families. *Mol. Genet. Metab.* 2005; 86: 220–232.
7. Subramanian K, Balch WE. NPC1/NPC2 function as a tag team duo to mobilize cholesterol. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2008; 105: 15223–15224.
8. Sleat DE, Wiseman JA, El-Banna M et al. Genetic evidence for nonredundant functional cooperativity between NPC1 and NPC2 in lipid transport. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2004; 101: 5886–5891.
9. Fernandez-Valero E, Ballart A, Ituriaga C et al. Identification of 25 new mutations in 40 unrelated Spanish Niemann–Pick type C patients: genotype-phenotype correlations. *Clin. Genet.* 2005; 68: 245–254.
10. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Букина Т.М. и др. Болезнь Ниманна – Пика тип С: Клинические примеры. *Педиатрическая фармакология.* 2010; 7 (5): 48–53.
11. Scriver CR et al. *The Metabolic and molecular bases of inherited diseases* (McGraw-Hill). New York, 2005.
12. Imrie J, Dasgupta S, Besley GT et al. The natural history of Niemann–Pick disease type C in the UK. *J. Inher. Metab. Dis.* 2007; 30: 51–59.
13. Kelly DA, Portmann B, Mowat AP et al. Niemann–Pick disease type C: diagnosis and outcome in children, with particular reference to liver disease. *J. Pediatr.* 1993; 123: 242–247.
14. Solomon D, Winkelman AC, Zee DS et al. Niemann–Pick type C disease in two affected sisters: ocular motor recordings and brainstem neuropathology. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2005; 1039: 436–445.
15. Zafeiriou DI, Triantafyllou P, Gombakis NP et al. Niemann–Pick type C disease associated with peripheral neuropathy. *Pediatr. Neurol.* 2003; 29: 242–244.
16. Patterson MC, Vanier MT, Suzuki K et al. *The Metabolic and molecular bases of inherited disease* (McGraw-Hill). New York, 2001. 3611–3633.
17. Sevin M, Lesca G, Baumann N et al. The adult form of Niemann–Pick disease type C. *Brain.* 2007; 130: 120–133.
18. Bauer P, Boettcher T, Meyer WP et al. Niemann–Pick type C disease (NP-C) is a considerable diagnosis in juvenile and adult-onset psychiatric disorders. Annual Meeting of the American Society of Human Genetics (ASH-G), Philadelphia, USA, 2008.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.