

Болезнь Ниманна—Пика типа С у детей

Михайлова С.В.^{1,2}, Захарова Е.Ю.², Дегтярева А.В.³,
Печатникова Н.Л.^{1,4}, Какаulina В.С.¹, Полякова Н.А.¹

¹ — ФГБУ Российская детская клиническая больница Минздрава, 117513, Москва, Ленинский просп., 117

² — ФГБУ «Медико-генетический научный центр РАМН», 115478, Москва, ул. Москворечье, 1

³ — ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

⁴ — ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Болезнь Ниманна—Пика типа С (БНПС) — редкое наследственное заболевание из класса лизосомных болезней накопления, обусловленное мутациями в гене *NPC1* или *NPC2*. Выделяют несколько клинических форм, различающихся между собой по возрасту манифестации, основным клиническим проявлениям и характеру течения патологического процесса. На разных этапах БНПС может протекать под масками других наследственных и приобретённых заболеваний, что затрудняет диагностику. Дебютные симптомы обычно неспецифичны и в ряде случаев заболевание остаётся нераспознанным на протяжении 5–6 лет от появления первых неврологических симптомов. Представлены 5 подтверждённых случаев заболевания и отражены основные клинические и нейрорадиологические данные. Рассматриваются подходы к дифференциальной диагностике.

Ключевые слова: нейродегенеративные болезни, сфинголипидозы, болезнь Ниманна—Пика типа С, дифференциальный диагноз

Введение

Болезнь Ниманна—Пика типа С (БНПС) — редкое прогрессирующее наследственное аутосомно-рецессивное заболевание из группы лизосомных болезней накопления (ЛБН), обусловленное мутациями в гене *NPC1* или *NPC2* [1, 2, 3].

В начале XX века двумя немецкими коллегами, доктором А. Niemann в 1914 г. и патологоанатомом L. Pick, была описана гетерогенная группа заболеваний, при которых происходило нарушение метаболизма липидов в организме, что приводило к накоплению сфингомиелина в клетках ретикулоэндотелиальной системы. Заболевания из этой группы характеризовались развитием гепатолиенального синдрома, часто в сочетании с неврологическими расстройствами. С тех пор эта группа заболеваний получила название *болезнь Ниманна—Пика*. В дальнейшем БНПС была подразделена на четыре клинических фенотипа: А, В, С, D. В последнее время было показано, что БНПС связана с нарушением транспорта холестерина. Первичный молекулярно-генетический дефект болезни был установлен в 1990 г. [2].

Для данного заболевания характерен выраженный клинический и генетический полиморфизм. Возраст манифестации колеблется от неонатального до взрослого и может значительно различаться внутри одной семьи. БНПС может характеризоваться различными неврологическими, психическими, висцеральными симптомами, которые могут быть представлены у пациента как по отдельности, так и в различных комбинациях. В большинстве случаев установить правильный диагноз крайне сложно в связи с неспецифичностью ранних симптомов, однако знание характерных симптомов при данном заболевании или их сочетания может помочь врачу-клиницисту заподозрить эту редкую патологию. Ранняя ди-

агностика БНПС крайне важна в связи с наличием патогенетического лечения. На сегодняшний день разработан препарат миглустат (завеска), компания Actelion Pharmaceuticals Ltd, Allschwil, Швейцария, назначение которого показано при появлении неврологических симптомов болезни, что даёт возможность не только приостановить её прогрессирование, но и получить обратное развитие отдельных клинических проявлений и улучшить качество жизни пациента [2, 24]. Таким образом, *цель настоящей статьи* — повышение осведомлённости врачей о БНПС для улучшения диагностики и своевременного направления пациентов в специализированную лабораторию на подтверждающую диагностику [1].

Эпидемиология, генетика и патогенез

БНПС относится к числу редких наследственных болезней обмена веществ. Заболевание распространено повсеместно.

В настоящее время считается, что частота БНПС в мире составляет 1 : 120 000 — 1 : 150 000 [2, 23].

БНПС — наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями в гене *NPC1* (~95% случаев), *NPC2* (~4% случаев), возможны и другие, ещё не идентифицированные, мутантные аллели (~1% случаев) [5, 15]. *NPC1* относится к семейству генов, кодирующих мембранно-связанные стеролчувствительные белки [12]. Белок NPC2 — внутрилизосомный переносчик/транспортёр холестерина. Гены *NPC1* и *NPC2* кодируют белки, отвечающие за транспорт холестерина и липидов внутри клетки. Накапливаемые при БНПС метаболиты представляют собой не только сложные, но и разнообразные классы липидов — неэстере-

фицированный холестерин, сфингомиелин, гликофинголипиды, сфингозин [1, 2].

К настоящему времени известно около 252 патогенных мутаций гена *NPC1* и 18 мутаций в гене *NPC2*, которые в большинстве случаев представляют собой точковые мутации [14]. В зависимости от того, в каком гене найдена патогенная мутация, БНПС иногда называют БНПС1 или БНПС2 соответственно.

Гено-фенотипические корреляции

До настоящего времени активно изучаются гено-фенотипические корреляции этого редкого заболевания. К относительно частым европейским мутациям в гене *NPC1* относятся мутации p.Le1061Thr и p.Pro1007Ala. Для некоторых мутаций выявлены гено-фенотипические корреляции [23]. Например, патогенная мутация p.P1061T в гомозиготном состоянии часто ассоциирована с манифестацией заболевания в юношеском возрасте, но описана и при младенческой форме болезни с фульминантным течением гепатита. Также показано, что патогенная мутация p.P1061T в гетерозиготном состоянии встречается при всех клинических фенотипах, за исключением тяжёлых младенческих форм болезни [10, 11]. Мутации в гене *NPC1* P1007A и V950M в гомозиготном состоянии коррелируют со взрослой манифестацией заболевания. Мутация G992R в гомозиготном состоянии часто наблюдается у пациентов с дебютом заболевания в юношеском возрасте и у взрослых с медленным прогрессированием заболевания [10]. Мутации в гене *NPC1* (C63R, Q92R, S113R, и T137M) часто обнаруживают при тяжёлых неврологических формах с младенческой манифестацией заболевания [8, 16, 22].

У большинства пациентов с мутациями в гене *NPC2* первые клинические симптомы обычно начинаются в раннем младенческом возрасте, проявляются дыхательной недостаточностью, поражением печени и/или неврологическими нарушениями, а также имеют быстропрогрессирующее течение. Среди патогенных мутаций часто встречаются нонсенс-мутации или мутации, приводящие к сдвигу рамки считывания [10].

Клинические проявления

Для БНПС характерен выраженный клинический полиморфизм с различными сроками манифестации заболевания: от неонатального периода до взрослого возраста. Пик манифестации приходится на юношеский возраст. БНПС относится к мультисистемной патологии с преимущественным поражением нервной системы, печени, селезёнки, в редких случаях — лёгких. Наиболее ясно мультисистемность прослеживается при ранней манифестации заболевания; при позднем начале на первый план выходят прогрессирующие неврологические и психические расстройства [3]. Основные клинические проявления БНПС независимо от возраста манифестации приведены в табл. 1 [9]. При сочетании неврологических, висцеральных и психических симптомов дифференциальный диагноз необходимо проводить в группе наследственных болезней обмена веществ. В табл. 2 представлены примеры сочетаний клинических симптомов, при которых необходимо заподозрить БНПС [9]. Наиболее вероятно для диагноза БНПС совпадение таких симптомов, как атаксия и гиперкинезы лицевой мускулатуры и верхних конечностей. Однако комбинация атаксии и гиперкинезов, вовлекающие другие группы мышц, могут встречаться при других дегене-

Таблица 1

Основные клинические проявления БНПС независимо от возраста манифестации [9]

Группа симптомов	Основные клинические проявления
Висцеральные нарушения	Изолированная спленомегалия Гепатоспленомегалия Затянувшаяся желтуха новорождённых Водянка плода или фетальный асцит Заболевания лёгких (аспирационные пневмонии, интерстициальная болезнь лёгких и др.) Тромбоцитопения лёгкой степени
Неврологические симптомы	Вертикальный надъядерный паралич взора Геластическая катаплексия Атаксия Мышечная дистония Дизартрия Дисфония Мышечная гипотония Задержка психомоторного развития Эпилептические приступы Снижение слуха
Психические расстройства	Интеллектуальные и пресенильные мнестические нарушения Органический психоз Агрессивное поведение Резистентность психических симптомов к проводимой антипсихотической терапии

ративных заболеваниях, в том числе митохондриальных болезнях, Gm2-ганглиозидозе, атаксии с окуломоторной апраксией типа 1, болезни Гоше типа 3, заболеваниях из группы спиноцеребеллярных атаксий. На сегодняшний день, в зависимости от возраста дебюта БНПС выделяют несколько её форм, различающихся по типу течения и продолжительности жизни больных: неонатальную, или тяжёлую младенческую (до 3 мес. жизни), раннюю младенческую (от 3 мес. до 2 лет), позднюю младенческую (от 2 до 6 лет), юношескую (от 6 до 15 лет) и взрослую (старше 15 лет).

Результаты и обсуждение

В статье будут представлены клинические данные пяти пациентов, которым диагноз *БНПС* был верифицирован молекулярно-генетическим методом.

В зависимости от возраста появления первых клинических симптомов под нашим наблюдением находятся: один пациент с неонатальной формой, три — с поздней младенческой формой, один — с юношеской формой заболевания. На основании анализа клинических данных нами будут проанализированы различные комбинации симптомов и оценена их клиническая значимость. Основные клинические проявления БНПС у наших пациентов представлены в табл. 3.

Как видно из представленной таблицы, с подозрением на дегенеративное заболевание нервной системы поступил в стационар один пациент из пяти, во втором и третьем случаях направляющими диагнозами были *болезнь Вильсона—Коновалова* и *болезнь Ниманна—Пика типа С*, в последних двух случаях — *детский церебральный паралич* и *острый диссеминированный энцефаломиелит*. У одного пациента диагноз при направлении совпал с верифицированным, что свидетельствует о слабой информированности неврологов о клинических проявлениях БНПС. Другая причина — это нерезкая выраженность основных клинических симптомов, неспецифичность дебютных симптомов, медленное прогрессирование заболевания. Этими же причинами мож-

но объяснить столь длительное время, необходимое для верификации диагноза, не только у нас, но и за рубежом. В нашем случае средний возраст на момент установления диагноза составил около 6 лет от появления первых клинических симптомов, что совпадает с данными литературы [9].

Ни один из наблюдаемых нами случаев не носил семейный характер.

На основании анализа литературы и собственных клинических наблюдений ниже будут представлены основные клинические симптомы и их сочетания, позволяющие заподозрить БНПС в более ранние сроки.

Висцеральные симптомы БНПС

Изолированная необъяснимая спленомегалия с или без гепатомегалии

Согласно данным литературы, изолированная спленомегалия с гепатомегалией или без неё часто наблюдается у пациентов с БНПС и является достаточно серьёзным критерием для диагностики этого редкого заболевания [15, 28]. В тех случаях, когда данный симптом сочетается с различными неврологическими и/или психическими симптомами, в том числе вертикальным надъядерным параличом взора, атаксией и шизофреноподобными расстройствами, вероятность наличия БНПС возрастает в несколько раз [15].

У пациентки С.К. спленомегалия в сочетании с тромбоцитопенией лёгкой степени отмечалась с 3 лет. Ребёнок длительное время наблюдался у гематолога с диагнозом *спленомегалия, тромбоцитопения неясного генеза*. В связи с прогрессированием заболевания, выраженным постепенным присоединением неврологических расстройств: горизонтального нистагма, вертикального надъядерного офтальмопареза, атаксии, нарушения психоречевого развития и появления поперхивания при приёме жидкой пищи, в 15 лет ребёнку был установлен диагноз *БНПС*.

У пациента А.Р. с рождения наблюдалась гепатоспленомегалия в сочетании с синдромом холестаза диф-

Сочетание клинических симптомов, позволяющих заподозрить НПС [9]

Таблица 2

Болезни		Симптомы
Спленомегалия	+	Вертикальный надъядерный паралич взора
		Мышечная гипотония
		Шизофреноподобные расстройства
		Геластическая катаплексия
		Задержка психомоторного развития
Атаксия	+	Дистония
		Диазртрия/дисфагия
Психические нарушения	+	Интеллектуальные расстройства
		Интеллектуальные расстройства

Основные клинические проявления заболевания у пациентов с БНПС

Пациенты/Возраст	Б.А., 5 лет	Г.П., 10 лет	Б.Г., 9 лет	А.Р., 3 года	С.К., 15 лет
1	2	3	4	5	6
Пол	Ж	Ж	М	М	Ж
Возраст дебюта заболевания	1 год 5 мес.	1 год 8 мес.	5 лет	3-и сутки жизни	3 года
Возраст на момент постановки диагноза	5 лет	10 лет	9 лет	3 года	15 лет
Диагноз при поступлении	Детский церебральный паралич, задержка психомоторного развития	Острый диссеминированный энцефаломиелит	Дегенеративное заболевание нервной системы, подострый склерозирующий панэнцефалит	Болезнь Ниманна—Пика типа С (?)	Болезнь Вильсона—Коновалова
Раннее ПМР	Без особенностей до 1 года	Без особенностей	Без особенностей	ЗПМР	Без особенностей
Неонатальная желтуха / синдром холестаза	—	—	—	+++	—
Семейный анамнез	Не отягощён	Не отягощён	Не отягощён	Не отягощён	Не отягощён
Первые симптомы заболевания	Задержка психомоторного развития	Нарушение походки	Нарушение походки, эпизоды головокружений, снижение памяти и концентрации внимания	Синдром холестаза, задержка психомоторного развития	Гепатоспленомегалия, тромбоцитопения
Жалобы при осмотре пациента	На утрату психомоторных навыков, поперхивания, увеличение печени и селезёнки	На утрату навыков, хореические гиперкинезы в мимической мускулатуре и языке, ограничение движения глазных яблок во всех направлениях, неустойчивость при ходьбе, эпизоды внезапных падений	На нарушение походки и речи, хореические гиперкинезы в конечностях, снижение памяти и внимания	На утрату навыков, поперхивания, стереотипные движения в виде потирания руками глаз, увеличение печени и селезёнки	На снижение интеллекта, шаткость при ходьбе, нарушение поведения
Клинические симптомы на момент осмотра					
Гепатомегалия	+++	—	—	++	—
Спленомегалия	+++	—	—	++	+
Задержка/утрата ПМР	+++	++	++	++	++
Эпилептические приступы	—	—	+	—	—
Приступы катаплексии	—	+	—	—	—
Вертикальный надъядерный офтальмопарез	+	+++	+	+	+
Псевдобульбарный синдром	+++	++	++	++	+
Атаксия	—	++	++	++	+
Дизартрия	Не говорит	++	+	+	+
Мышечная дистония	—	+	+	+	+
Гиперкинезы	—	++	+	—	—
Спастический тетрапарез/гемипарез	Спастический тетрапарез	Мышечная гипотония	Спастический гемипарез	—	—

Таблица 3 (окончание)

1	2	3	4	5	6
Повышение сухожильных рефлексов	+++	Снижение	++	+	+
Периферическая невропатия	—	+	—	—	—
Нарушение психоречевого развития	Органическая деменция	++	+	+	+
МРТ головного мозга	Нет данных	Субатрофия кортикальная и субкортикальная, перивентрикулярная лейкопатия	Субатрофия кортикальная и субкортикальная	Субатрофия кортикальная и субкортикальная	Субатрофия кортикальная и субкортикальная

ференциальный диагноз проводился с галактоземией, синдромом врождённого внутрипечёночного холестаза, внутриутробными инфекциями. Правильный диагноз был заподозрен только после проведения костномозговой пункции и обнаружения в пунктате костного мозга классических клеток Ниманна—Пика.

Важно отметить, что выраженность спленомегалии/гепатомегалии не коррелирует с тяжестью неврологических расстройств и скоростью прогрессирования заболевания. В большинстве случаев у больных с БНПС обнаруживают незначительное увеличение селезёнки, диагностируемое только с помощью аппарата ультразвукового исследования [9].

*Затянувшаяся желтуха новорождённых/
синдром холестаза*

У детей на первом году жизни нередко встречаются различные заболевания печени от конъюгационной гипербилирубинемии новорождённых до тяжёлого холестатического гепатита с признаками печёночной недостаточности. Синдром холестаза является одним из важных критериев диагностики БНПС и часто наблюдается при неонатальной или ранней младенческой форме заболевания, что и наблюдалось у больного А.Р. Так, у пациента на третьи сутки жизни появилась желтушность кожных покровов с постепенным нарастанием клинических симптомов в виде появления и нарастания гепатолиенального синдрома, повышения уровня неконъюгированного билирубина и печёночных трансаминаз. В связи с прогрессированием болезни ребёнок на второй неделе жизни был госпитализирован в отделение патологии новорождённых, где находился с диагнозом *Неонатальная желтуха. Гипербилирубинемия*. Дифференциальный диагноз проводился с внутриутробными инфекциями, врождённым внутрипечёночным холестазом, галактоземией. Ребёнок рос с задержкой психомоторного развития. С того времени как ребёнок самостоятельно пошёл, появились заведение правой стопы кнутри и шаткость при ходьбе, на 2-м году жизни — тремор конечностей, преимущественно после сна, усилилась неустойчивость при ходьбе, стал часто спотыкаться и падать. В 2 года 10 мес. после перенесённой ин-

фекции ребёнок перестал самостоятельно ходить, стал хуже садиться и вставать. Несмотря на проводимое лечение, признаки холестаза сохранялись, в связи с чем пациенту была проведена пункционная биопсия печени, где были обнаружены морфологические изменения, позволяющие заподозрить болезнь Ниманна—Пика. Диагноз *БНПС* был подтверждён в возрасте 3 лет молекулярно-генетическим методом.

Таким образом, при обнаружении сплено- и/или гепатоспленомегалии, признаков неонатального холестаза дифференциальный диагноз должен проводиться с болезнями из группы лизосомных болезней накопления, митохондриальными заболеваниями, внутриутробной инфекцией, атрезией желчевыводящих путей, заболеваниями из группы органических ацидурий [28].

Водянка плода или фетальный асцит

Внутриутробная водянка плода или фетальный асцит нередко встречаются у новорождённых с различными заболеваниями из группы лизосомных болезней накопления [21, 27]. Данные симптомы являются дополнительными критериями, позволяющими заподозрить БНПС [6].

В таких случаях дифференциальный диагноз следует проводить с хромосомными нарушениями, врождёнными пороками сердца, инфекционными заболеваниями и другими лизосомными заболеваниями.

Неврологические нарушения при БНПС

Вертикальный надъядерный офтальмопарез

Вертикальный надъядерный офтальмопарез (ВНО) характеризуется нарушением саккадирующих движений глазных яблок по вертикали в результате супрануклеарного поражения [17]. ВНО является самым важным критерием БНПС, особенно при сочетании с другими проявлениями, такими, как спленомегалия, атаксия, психические расстройства. У больных с ВНО на начальных этапах заболевания выявляют замедление саккадирующих движений глазных яблок по вертикали, что связано с поражением нейронов переднего промежуточного ядра медиального продольного пучка. На более поздних стадиях болезни

в результате поражения мостового центра зрения появляется замедление саккадирующих движений глазных яблок по горизонтали, что постепенно приводит к тотальному офтальмопарезу [4, 17, 20]. Часто у пациентов с БНПС вестибулоокулярный рефлекс остаётся сохранным в результате контролирующего влияния мозжечка на вестибулярные ядра [4, 19, 20]. Нередко у детей замедление саккадирующих движений глазных яблок по вертикали и ВНО компенсируются запрокидыванием головы назад и часто остаются незамеченными. Данный симптом, как правило, формируется к 2 годам. У таких пациентов наблюдаются частые спотыкания и падения, они выглядят неловкими. У всех наблюдаемых нами пациентов ВНО отмечался различной степени выраженности, что коррелирует с данными литературы [9].

ВНО может быть ошибочно расценён как окуломоторная апраксия при взгляде вверх. Основные отличия ВНО от окуломоторной апраксии при взгляде вверх можно увидеть, оценив скорость саккадирующих движений глазных яблок. Так, при окуломоторной апраксии нарушена инициация самопроизвольного слежения за неврологическим молоточком по вертикали с нормальной быстрой фазой вертикального нистагма, а при ВНО снижена скорость прослеживания [17].

В дифференциально-диагностический поиск заболеваний, протекающих с ВНО, необходимо включить Gm2-ганглиозидоз, болезнь Вильсона—Коновалова, энцефалопатию Вернике, болезни Гентигтона и Крейтцфельда—Якоба, недостаточность витамина В12 и другие.

Атаксия

Атаксия часто встречается при БНПС. Данный симптом имеет среднюю степень диагностической значимости [28]. При БНПС атактические расстройства связаны с гибелью клеток Пуркинье мозжечка [18, 25]. Возрастает диагностическая значимость симптома при сочетании атаксии с гиперкинезами лицевой мускулатуры и верхних конечностей. При БНПС развивается так называемая медленная атаксия по сравнению с атаксиями, наблюдаемыми при опухолях мозжечка или других дегенеративных заболеваниях. Такие дети выглядят неловкими, что мы наблюдали у наших пациентов. Обычно атаксия становится очевидной после возникновения гиперкинетических расстройств при младенческих формах, при ювенильных она иногда предшествует развитию экстрапирамидных нарушений. В тех случаях, когда атаксия длительно существует как изолированный симптом без подкорковых нарушений, необходимо продолжить динамическое наблюдение за пациентом с целью решения вопроса о дальнейшей тактике ведения.

При наличии атактических расстройств диагностический круг заболеваний очень широк, включает группу спиноцереbellарных атаксий, лизосомные болезни накопления, митохондриальные болезни и другие.

Геластическая катаплексия

Геластическая катаплексия характеризуется кратковременной приступообразно проявляющейся утратой мышечного тонуса, в некоторых случаях приводящей к внезапному падению больного без утраты сознания и обычно возникающей на фоне сильных эмоциональных реакций (часто во время смеха). Этот симптом — один из самых важных симптомов БНПС наряду с ВНО и может появиться в возрасте до 2 лет. Среди наших пациентов катаплектические приступы наблюдались у одной пациентки Г.П. Они появились через 6 лет после возникновения первых клинических симптомов, что позволило установить правильный диагноз. При катаплектических приступах при компьютерной электроэнцефалографии обычно не регистрируют эпиптиформной активности. Дифференциальный диагноз в данном случае следует проводить с эпилептической природой заболевания, нарколепсией, энцефалитом Экономо.

Экстрапирамидные нарушения

Экстрапирамидные нарушения характеризуются чрезмерными насильственными сокращениями различных групп мышц в результате повреждения области базальных ганглиев и в меньшей степени — мозжечка [13]. Экстрапирамидные расстройства часто наблюдаются и при других заболеваниях как наследственной, так и ненаследственной природы, поэтому диагностическая значимость симптома умеренная [28]. Комбинация таких симптомов, как дистония и мозжечковые нарушения, обладает высокой диагностической ценностью [29].

В таких случаях дифференциальный диагноз следует проводить с недостаточностью транспортера глюкозы в мозг, болезнью Фридрейха, болезнью Вильсона—Коновалова и другими. Среди наших пациентов, гиперкинетические расстройства наблюдались у трёх больных. У пациентки Г.П. в виде хореических гиперкинезов лицевой мускулатуры и языка, у больного Б.Г. — хореоатетонидных гиперкинезов верхних конечностей, у А.Р. — по типу мышечной дистонии, у остальных больных экстрапирамидные нарушения не наблюдались.

Дизартрия/дисфагия

По мере прогрессирования заболевания дизартрия развивается у всех пациентов, что связано с сочетанным поражением мозжечка и базальных ганглиев [26]. Дизартрия является умеренным симптомом БНПС, однако при сочетании с другими симптомами его диагностическая значимость значительно увеличивается [28].

Дисфагия при БНПС возникает в результате дисфункции ядер ствола головного мозга, а также поражения нейронов лобной доли. Данный симптом может появиться в любое время и, при сочетании с другими клиническими симптомами, становится важным критерием диагностики БНПС. Дисфагия является основной проблемой у пациентов с БНПС, поскольку часто служит причиной развития повторных аспирационных пневмоний и неблагоприятного исхода [7, 26].

Мышечная гипотония

Мышечная гипотония — неспецифичный симптом БНПС и может наблюдаться при различных заболеваниях [28]. При сочетании мышечной гипотонии с атаксией, глазодвигательными нарушениями роль симптома в диагностике возрастает. Среди наших пациентов, у больной Г.П., отмечалась мышечная гипотония в сочетании с другими неврологическими расстройствами, у других больных — изменение мышечного тонуса пирамидно-экстрапирамидного характера.

Задержка психомоторного/речевого развития

Задержка психомоторного развития — дополнительный критерий в диагностике БНПС [28]. Диагностическая сила симптома увеличивается при сочетании с другими клиническими признаками. Степень выраженности симптома у пациентов различна: от лёгкой задержки психомоторного развития до глубокой инвалидизации. У всех наших пациентов наблюдалась задержка психоречевого развития различной степени выраженности, что совпадает с данными литературы [1].

Эпилептические приступы

Эпилептические приступы не являются типичным симптомом болезни [28]. При БНПС отмечаются различные типы эпилептических приступов (парциальные, генерализованные, миоклонические, тонико-клонические) различной интенсивности и частоты. У пациента Б.Г. эпилептические приступы по типу абсансов и фокальных адверсивных приступов появились в развёрнутой стадии заболевания и на начальных этапах болезни хорошо поддавались коррекции антиэпилептическими препаратами. При наличии эпилептических приступов дифференциальный диагноз, в первую очередь, необходимо проводить с различными формами эпилепсий, митохондриальными болезнями [2].

Нейросенсорная тугоухость

Нейросенсорная тугоухость отмечается в 20% случаев БНПС и встречается преимущественно у взрослых больных. Показано, что снижение слуха связано с накоплением холестерина. Ни у одного из обследованных нами пациентов снижения слуха не было зарегистрировано [2].

Психические симптомы БНПС*Интеллектуальные нарушения*

У 45% больных наблюдаются различные психические нарушения, которые в сочетании с другими клиническими признаками являются серьёзным предиктором БНПС [28].

Острые психозы

В юношеском и взрослом возрасте БНПС может манифестировать с острых психических расстройств. В таких случаях наиболее часто развиваются острые психозы

в виде зрительных и слуховых галлюцинаций, навязчивых мыслей и действий, которые имеют прогрессирующее, рецидивирующее течение, и наблюдается резистентность клинических симптомов к проводимой терапии [3].

Нарушение поведения

Нарушение поведения часто наблюдается при взрослой манифестации болезни. Нередко встречаются нарушения поведения в виде агрессивности или социальной изоляции, реже — депрессивные расстройства. Часто таким пациентам устанавливают диагнозы: биполярные расстройства, обсессивно-компульсивный психоз, преобладающие зрительные галлюцинации и другие [3].

Дополнительные методы обследования

У всех обследованных нами пациентов изменения картины головного мозга при рентгеновской компьютерной и магнитно-резонансной томографии в случаях болезни НПС неспецифичны: атрофические изменения мозга, особенно мозжечка, реже изменения перивентрикулярного белого вещества, в части случаев они выражены минимально или вообще отсутствуют.

Картина компьютерной электроэнцефалографии также неспецифична: диффузное замедление биоэлектрической активности или эпилептическая активность (вне зависимости от наличия припадков).

Заключение

Таким образом, клиническая диагностика БНПС представляет значительные трудности. Они связаны с чрезвычайной редкостью форм, выраженным клиническим полиморфизмом, наличием атипичных форм болезней. Ведущая роль в диагностике принадлежит осведомлённости и клинической настороженности врачей разных специальностей, в чьё поле зрения попадают больные на долабораторном этапе.

В 2011 г. F.A. Wijburg с соавторами была разработана шкала балльной оценки клинических симптомов и их сочетаний для выявления пациентов с БНПС [28]. Шкала основывается на оценке чувствительности и специфичности отдельных симптомов и их сочетаний, перечень которых был составлен экспертами на основании собственного опыта и анализа данных литературы. Каждому симптому, который встречается у пациентов с БНПС, было присвоено определённое количество баллов, после тестирования баллы суммируются. По результатам сравнения трёх групп пациентов (с подтверждённым диагнозом БНПС, с подозрением на БНПС, но не подтверждённым диагнозом и пациентов с другими нейродегенеративными заболеваниями, у которых был один из симптомов, характерных для БНПС) были установлены баллы, позволяющие заподозрить БНПС с большей долей вероятности. Согласно этой шкале, диагноз БНПС

является высоковероятным при сумме баллов более 70, в таком случае пациента необходимо направить в специализированную лабораторию для подтверждения или исключения диагноза. При сумме баллов от 40 до 69 необходимо детальное обследование больного с привлечением дополнительных методов диагностики. Если сумма баллов менее 40, диагноз считается маловероятным. Применение диагностической шкалы позволяет заподозрить БНПС на ранних этапах, однако основную роль в диагностике этого заболевания играют биохимические и молекулярно-генетические методы исследования.

В настоящее время для БНПС возможна пренатальная диагностика и разработано патогенетическое лечение, поэтому выявление этой патологии имеет большое значение для семьи с отягощённым по этому заболеванию семейным анамнезом.

Список литературы

1. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Букина Т.М. Болезнь Ниманна—Пика, тип С. Клинические примеры // Педиатрическая фармакология: научно-практический журнал Союза педиатров России. — 2010. — Т. 7, №5. — С. 48—53.
2. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Петрухин А.С. Нейротаболитические заболевания у детей и подростков. — М.: Литтерра, 2011. — С. 352.
3. Руденская Г.Е., Букина Т.М., Захарова Е.Ю. Болезнь Ниманна—Пика, тип С: взрослая форма с преобладанием психических расстройств // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2011. — Т. 111, №7. — С. 71—75.
4. Abel L.A., Alterfang M., Fietz M., Bowman E.A., Velakoulis D. Saccades in adult Niemann—Pick disease type C reflect frontal, brainstem, and biochemical deficits // *Neurology*. — 2009. — Vol. 72. — P. 1083—1086.
5. Carstea E.D., Polymeropoulos M.H., Parker C.C., Detera-Wadleigh S.D., O'Neill R.R., Patterson M.C., Goldin E., Xiao H., Straub R.E., Vanier M.T., et al. Linkage of Niemann—Pick disease type C to human chromosome 18 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1993. — Vol. 90. — P. 2002—2004.
6. Garver W.S., Francis G.A., Jelinek D., Shepherd G., Flynn J., Castro G., Walsh Vockley C., Coppock D.L., Pettit K.M., Heidenreich R.A., Meaney F.J. The National Niemann—Pick C1 disease database: report of clinical features and health problems // *Am. J. Med. Genet. A*. — 2007. — Vol. 143A. — P. 1204—1211.
7. Marik P.E., Kaplan D. Aspiration pneumonia and dysphagia in the elderly // *Chest*. — 2003. — Vol. 124. — P. 328—336.
8. Meiner V., Shpitzen S., Mandel H. et al. Clinical-biochemical correlation in molecularly characterized patients with Niemann—Pick type C // *Genet. Med*. — 2001. — Vol. 3. — P. 343—348.
9. Mengel Eugen, Klunemann Hans-Hermann, Charles M. Lourenco, Christian J. Hendriksz, Frederic Sedel, Mark Walterfang, Stefan A. Kol. Niemann—Pick disease type C symptomatology: an expert-based clinical description // *Orphanet Journal of Rare Diseases*. — 2013. — 8. — P. 166.
10. 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. — Vol. 69. — P. 1013—1021.
11. Millat G., Marc. ais 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. — Vol. 65. — P. 1321—1329.
12. Millat G., Marc. ais C., Tomasetto C. et al. Niemann—Pick C1 disease: correlations between NPC1 mutations, levels of NPC1 protein, and phenotypes emphasize the functional significance of the putative sterol-sensing domain and of the cysteine-rich luminal loop // *Am. J. Hum. Genet*. — 2001. — Vol. 68. — P. 1373—1385.
13. Neychev V.K., Fan X., Mitev V.I., Hess E.J., Jinnah H.A. The basal ganglia and cerebellum interact in the expression of dystonic movement // *Brain*. — 2008. — Vol. 131. — P. 2499—2509.
14. Niemann—Pick type C disease gene variation database. [http://npc.fzk.de/]. Accessed on: 09 Aug. 2013.
15. Patterson M.C., Hendriksz C.J., Walterfang M., Sedel F., Vanier M.T., Wijburg F. Recommendations for the diagnosis and management of Niemann—Pick disease type C: an update // *Mol. Genet. Metab*. — 2012. — Vol. 106. — P. 330—344.
16. Ribeiro I., Marcao A., Amaral O. et al. Niemann—Pick type C disease: NPC1 mutations associated with severe and mild cellular cholesterol trafficking alterations // *Hum. Genet*. — 2001. — Vol. 109. — P. 24—32.
17. Salsano E., Umeh C., Rufa A., Pareyson D., Zee D.S. Vertical supranuclear gaze palsy in Niemann—Pick type C disease // *Neurol. Sci*. — 2012. — Vol. 33. — P. 1225—1232.
18. Sarna J.R., Larouche M., Marzban H., Sillitoe R.V., Rancourt D.E., Hawkes R. Patterned Purkinje cell degeneration in mouse models of Niemann—Pick type C disease // *J. Comp. Neurol*. — 2003. — Vol. 456. — P. 279—291.
19. Sevin M., Lesca G., Baumann N., Millat G., Lyon-Caen O., Vanier M.T., Sedel F. The adult form of Niemann—Pick disease type C // *Brain*. — 2007. — Vol. 130. — P. 120—133.
20. Solomon D., Winkelman A.C., Zee D.S., Gray L., Butner-Ennever J. Niemann—Pick type C disease in two affected sisters: ocular motor recordings and brain-stem neuropathology // *Ann. N.Y. Acad. Sci*. — 2005. — Vol. 1039. — P. 436—445.
21. Staretz-Chacham O., Lang T.C., LaMarca M.E., Krasnewich D., Sidransky E. Lysosomal storage disorders in the newborn // *Pediatrics*. — 2009. — Vol. 123. — P. 1191—1207.
22. Sun X., Marks D.L., Park W.D. et al. Niemann—Pick C variant detection by altered sphingolipid trafficking and correlation with mutations within a specific domain of NPC1 // *Am. J. Hum. Genet*. — 2001. — Vol. 68. — P. 1361—1372.
23. Vanier M.T., Millat G. Niemann—Pick disease type C // *Clin. Genet*. — 2003. — Vol. 64. — P. 269—281.
24. Vanier M.T., Suzuki K. Recent advances in elucidating Niemann—Pick C disease // *Brain Pathol*. — 1998. — Vol. 8. — P. 163—174.
25. Walterfang M., Chien Y.H., Imrie J., Rushton D., Schubiger D., Patterson M.C. Dysphagia as a risk factor for mortality in Niemann—Pick disease type C: systematic literature review and evidence from studies with miglustat // *Orphanet J. Rare Dis*. — 2012. — Vol. 7. — P. 76.
26. Walterfang M., Patenaude B., Abel L.A., Klunemann H., Bowman E.A., Fahey M.C., Desmond P., Kelso W., Velakoulis D. Subcortical volumetric reductions in adult Niemann—Pick disease type C: a cross-sectional study // *AJNR Am. J. Neuroradiol*. — 2013. — Vol. 34. — P. 1334—1340.
27. Whybra C., Mengel E., Russo A., Bahlmann F., Kampmann C., Beck M., Eich E., Mildenerberger E. Lysosomal storage disorder in non-immunological hydrops fetalis (NIHF): more common than assumed? Report of four cases with transient NIHF and a review of the literature // *Orphanet J. Rare Dis*. — 2012. — Vol. 7. — P. 86.
28. Wijburg F.A., Sedel F., Pineda M., Hendriksz C.J., Fahey M., Walterfang M., Patterson M.C., Wraith J.E., Kolb S.A. Development of a suspicion index to aid diagnosis of Niemann—Pick disease type C // *Neurology*. — 2012. — Vol. 78. — P. 1560—1567.
29. Wraith J.E., Sedel F., Pineda M., Wijburg F.A., Hendriksz C.J., Fahey M., Walterfang M., Patterson M.C., Chadha-Boreham H., Kolb S.A. Niemann—Pick type C suspicion index tool: analyses by age and association of manifestations // *J. Inher. Metab. Dis*. — In press.