

Пациенты с атаксией с ранним началом неясного генеза – группа риска по носительству мутаций болезни Ниманна–Пика типа С*

Болезнь Ниманна–Пика типа С (БНП-С) представляет собой редкое аутосомно-рецессивное нейродегенеративное заболевание из группы лизосомных болезней накопления, сопровождающееся разнообразными неврологическими и психическими проявлениями, а также поражением внутренних органов; расчетная заболеваемость составляет 1 случай на 120 000 живых новорожденных. Наличие препарата для субстратредуцирующей терапии БНП-С позволяет отнести это заболевание к частично курабельным. При дебюте во взрослом возрасте симптомы БНП-С могут быть неспецифичными, что нередко приводит к невключению этого заболевания в дифференциально-диагностический ряд и неверной постановке диагноза. Это обуславливает необходимость разработки методов широкого скрининга на БНП-С среди пациентов взрослого возраста с подозрением на неясное нейродегенеративное заболевание. В связи с этим группой исследователей под руководством М. Synofzik и F. Harmuth из Университета Тюбингена (Германия) была предпринята попытка изучить возможность применения таргетного высокопроизводительного секвенирования с целью выявления больных БНП-С среди пациентов с атаксией с ранним началом, у которых БНП-С не была диагностирована при первоначальном обследовании и не входила в дифференциально-диагностический ряд, в то время как причина атаксии оставалась невыясненной. При этом исследователи также попытались оценить частоту встречаемости мутантных аллелей в генах *NPC1/NPC2* у пациентов с атаксией с ранним началом.

В исследование было включено 204 случая ранней атаксии (дебют до 40 лет), предположительно вследствие нейродегенеративного процесса, у пациентов европеоидной расы из Центральной Европы, которые амбулаторно наблюдались в центре неврологии на базе Института по клиническим исследованиям головного мозга фонда Херти (Тюбинген, Германия) в период 2006–2012 годов. Семейный анамнез обследованных пациентов согласовывался с аутосомно-рецессивным типом наследования (т.е. не был

отягощен по атаксии в двух и более поколениях, включая отсутствие атаксии в семейном анамнезе родителей). Из указанной выборки были исключены все пациенты, которым диагноз был поставлен с использованием методов молекулярной диагностики ($n = 108$). При этом у 4 (3,7%) из 108 человек была подтверждена БНП-С, в то время как у остальных имели место иные диагнозы. Необходимо отметить, что в этих 4 случаях диагноз БНП-С был без труда поставлен ранее при помощи методов окраски фибробластов кожи филипином и (или) секвенирования гена *NPC1*, которые были проведены на основании выявленного при клиническом обследовании комплекса симптомов, характерного для БНП-С (атаксия, пресенильное снижение когнитивных функций и надъядерный парез вертикального взгляда). Поскольку указанным 4 пациентам диагноз БНП-С был уже поставлен и эти случаи более не являлись диагностическими, они были исключены из окончательной когорты исследования. Таким образом, дальнейшему анализу была подвергнута выборка из 96 пациентов, у которых предварительно методами генетического тестирования были исключены болезнь Фридрейха и спиноцереbellарные атаксии 1-го, 2-го, 3-го, 6-го, 7-го и 17-го типов. Всем 96 пациентам был проведен скрининг на мутации в генах *NPC1* и *NPC2* при помощи специально разработанной генной панели HaloPlex с высоким покрытием (>94%; количество прочтений ≥ 20 раз) (Agilent, США), включавшей 122 гена, мутации в которых приводят к развитию атаксии.

В результате было выявлено два носителя мутации БНП-С: пациент с мутацией с.3019C>G в гене *NPC1* в гомозиготном состоянии и пациентка с компаунд-гетерозиготным носительством мутации с.2861C>T и новым вариантом с.1822A>C в гене *NPC1*.

У первого пациента начальные легкие проявления мозжечковой атаксии возникли в возрасте 8 лет и не прогрессировали вплоть до 25-летнего возраста. В 10 лет к атаксии присоединилась дизартрия, а в 12 лет – нарушения исполнительных функций, несмотря на которые пациент смог обучиться плотницкому делу. При первом обращении за медицинской помощью в возрасте 38 лет у пациента отмечалось замедление вертикальных и горизонтальных саккад. Такие неспецифические глазодвигательные нарушения были расценены как начальные проявления хро-

* Реферат подготовлен к.м.н. Ю.А. Селивёрстовым по материалам: Synofzik M., Harmuth F., Stampfer M. et al. *NPC1* is enriched in unexplained early onset ataxia: a targeted high-throughput screening // J. Neurol. 2015. V. 262. № 11. P. 2557–2563.

нической прогрессирующей наружной офтальмоплегии, в связи с чем была заподозрена митохондриальная патология, обусловленная мутацией в гене *POLG*.

У второй пациентки в возрасте 15 лет развилось снижение слуха на оба уха, так что потребовалось использование слуховых аппаратов. В 17 лет к этому присоединились мозжечковая атаксия и легкие нарушения исполнительных функций, что не помешало ей стать офисным работником. Замедление вертикальных и горизонтальных саккад при первичном осмотре в совокупности с описанными симптомами также послужило основанием для предположения у пациентки митохондриальной патологии.

Таким образом, в обследованной популяции у 2,1% пациентов с атаксией с ранним началом (у 2 из 96) имелись мутации БНП-С, которая не рассматривалась исходно в дифференциально-диагностическом ряду. Это значительно превышает показатель заболеваемости БНП-С в среднем по популяции (1 случай на 120 000 живых новорожденных). Такой результат особенно примечателен с учетом того, что из анализа были исключены 4 пациента с уже доказанным диагнозом БНП-С, так как при учете этих случаев доля пациентов с БНП-С среди больных с атаксией с ранним началом увеличилась бы до 2,9% (6 из 204 пациентов).

Кроме того, в обследованной когорте больных с атаксией с ранним началом было выявлено 4 пациента с сомнительным диагнозом БНП-С, из которых 1 пациент являлся носителем одиночной мутации в гене *NPC1*, у 2 пациентов

имелся одиночный миссенс-вариант в гене *NPC1* и 1 пациент являлся носителем одиночного миссенс-варианта в гене *NPC2*. Ни у одного из 4 гетерозиготных носителей мутации в генах *NPC1/NPC2* не имелось значимой мутации в каком-либо другом из остальных 120 генов атаксии, исследованных при помощи панели. Примечательно, что у 1 из 4 пациентов с сомнительным диагнозом БНП-С отмечались надъядерный парез вертикального взора и когнитивные нарушения, что укладывается в характерные проявления БНП-С у взрослых.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что таргетное высокопроизводительное секвенирование может служить эффективным методом скрининга на БНП-С в группах пациентов с неспецифичными проявлениями этого заболевания, у которых данный диагноз даже не был включен в первоначальный дифференциально-диагностический ряд, что выгодно отличает указанный метод от методов окраски фибробластов филипином, секвенирования генов *NPC1/NPC2* по Сэнгеру и определения оксистерола, которые применяются лишь при исходном подозрении на БНП-С. Мутации в генах *NPC1/NPC2* гораздо чаще встречаются в популяции пациентов с атаксией с ранним началом, что позволяет отнести таких больных в группу риска по БНП-С. Более раннее выявление этого заболевания у лиц с нехарактерными его проявлениями позволит значительно уменьшить количество неверно диагностированных пациентов и своевременно начать субстратредуцирующую терапию. ●

Журналы издательства "Атмосфера"



Продолжается подписка
на научно-практический журнал

"НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ"

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства "Роспечать" – 840 руб., на один номер – 420 руб.
Подписной индекс 81610.



Продолжается подписка
на научно-практический журнал

"АТМОСФЕРА. НОВОСТИ КАРДИОЛОГИИ"

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства "Роспечать" – 760 руб., на один номер – 380 руб.
Подписной индекс 37211.

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Редакционную подписку на любой журнал издательства "Атмосфера"
можно оформить на сайте <http://atm-press.ru> или по телефону: (495) 730-63-51