

# Алгоритм диагностики болезни Ниманна–Пика, тип С

С.А. Ключников

Разнообразные неврологические нарушения могут быть характерным проявлением большого числа редких форм генетически обусловленных болезней обмена веществ. Многие из этих заболеваний встречаются почти исключительно в педиатрической практике и лишь в редких случаях манифестируют у взрослых. Диагностика наследственных болезней обмена нередко представляет собой трудную задачу и основывается на проведении ряда специфических биохимических либо молекулярно-генетических исследований. Одна из частых клинических характеристик этих заболеваний – задержка психомоторного развития. При более позднем дебюте, как правило, имеет место утрата ранее приобретенных навыков и развитие разнообразной психоневрологической симптоматики, важное место в которой занимают различные двигательные нарушения – дизартрия, офтальмоплегия, координаторные расстройства, дистония, тремор, ригидность и другие экстрапирамидные нарушения, спастический тетрапарез. Характерны также судороги, полиневропатии, амиотрофии, дегенерация сетчатки, нейросенсорная тугоухость, когнитивные и психические нарушения. Системный характер метаболических дефектов обуславливает сочетание психоневрологических расстройств с разнообразными соматическими проявлениями – гепатоспленомегалией, анемией, эндокринопатиями, кардиопатией и др. Такой комбинированный фенотип – важнейший ключ к диагностике наследственных болезней обмена.

Одним из редких наследственных аутосомно-рецессивных нарушений обмена является болезнь Ниманна–Пика, тип С (БНП-С), относящаяся к лизосомным болезням накопления. Болезнь Ниманна–Пика, тип С – одна из форм сфинголипидозов, характеризующихся прогрессирующим накоплением гликофинголипидов и холестерина в различных органах и тканях. Оба родителя являются носителями мутантных аллелей, риск рождения больного ребенка составляет 25%. Исторически до открытия молекулярно-генетического дефекта БНП-С относилась к гетерогенной группе метаболических энзимопатий, получивших общее наименование “болезнь Ниманна–Пика” (по фамилиям немецких исследователей А. Niemann и L. Pick, описавших данные заболевания в 1914 и 1933 годах соответственно) и сопровождавшихся развитием разнообразных неврологи-

ческих и соматических расстройств, в первую очередь гепатолиенального синдрома. В дальнейшем по рекомендации А. Crocker (1961) болезнь Ниманна–Пика стали разделять на различные клинические фенотипы. В частности, тип А характеризовался дебютом в грудном возрасте, бурным прогрессированием поражения нервной системы и гепатолиенального синдрома с летальным исходом до достижения 3-летнего возраста. Тип В, напротив, отличался более поздним началом, медленным прогрессированием соматических нарушений без вовлечения в процесс нервной системы, пациенты обычно доживали до взрослого возраста. Типы С и D характеризовались дебютом заболевания в любом возрасте, сочетанием разнообразных неврологических, психических и соматических нарушений, сравнительно медленным прогрессированием, зависящим, однако, от возраста манифестации заболевания – чем раньше появлялись симптомы, тем быстрее протекала болезнь (вплоть до подострого течения с тяжелой печеночной дисфункцией и быстрой смертью). В последующие годы было выявлено, что первичное снижение активности фермента сфингомиелиназы наблюдается только при клинических формах болезни Ниманна–Пика, типы А и В, а при клиническом фенотипе С нарушается внутриклеточный транспорт липидов и холестерина, что приводит к накоплению этих метаболитов в различных органах и тканях с нарушением функционирования и гибелью клеток. Прогрессирующее накопление сфингомиелина в нервной системе происходит также благодаря вторичному снижению активности сфингомиелиназы вследствие нарушения ее синтеза, вызванного агрегациями холестерина. Нозологическая самостоятельность БНП-С была окончательно подтверждена в 1990-е годы, когда был открыт первичный генетический дефект при данном заболевании. Выявлено, что фенотип БНП-С вызывается мутациями генов *NPC1* (локус 18q11–q12, MIM #257220) и *NPC2* (локус 14q24, MIM #607625). Мутации гена *NPC1*, кодирующего синтез одного из мембранных стеролчувствительных транспортных белков, ответственны за 95% случаев заболевания, примерно 5% случаев БНП-С связаны с мутациями гена *NPC2*, кодирующего синтез внутрилизосомного белка-переносчика холестерина. В настоящее время описано более 300 мутаций в этих генах, подавляющее большинство из них относится к гену *NPC1*. Ряд мутаций гена *NPC1* относится к частым, другие встречаются реже, распределение частот различных мутаций имеет популяционную специфичность. Открытие генетического дефекта при БНП-С

**Сергей Анатольевич Ключников** – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. V неврологического отделения Научного центра неврологии РАМН, Москва.

сделало возможным проведение прямой ДНК-диагностики данного наследственного заболевания, которая, однако, доступна лишь специализированным молекулярно-генетическим лабораториям, например лаборатории наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра (МГНЦ) РАМН. Возможность ранней точной молекулярной диагностики заболевания наряду с другими новейшими методами лабораторной диагностики позволили существенно увеличить количество выявленных новых случаев БНП-С. В настоящее время по ориентировочной оценке частота данного заболевания в мире составляет 1 : 120 000–1 : 150 000, это сравнимо, например, с частотой многих форм прогрессирующих наследственных атаксий, что делает актуальным владение информацией об этой лизосомной болезни для каждого практикующего невролога.

Сложность клинической диагностики БНП-С обусловлена широким фенотипическим полиморфизмом заболевания, характеризующегося дебютом в любом возрасте и мультисистемностью клинических проявлений. По данным М.Т. Vanier (2010), в зависимости от возраста дебюта заболевания выделяются следующие формы БНП-С: неонатальная (возникающая до 3 мес жизни), ранняя младенческая (от 3 мес до 2 лет), поздняя младенческая (от 2 до 6 лет), юношеская (от 6 до 15 лет), взрослая (дебют после 15 лет). **Неонатальная форма** наиболее тяжелая, характерна внутриутробная водянка плода, холестатическая желтуха, прогрессирующий гепатолиенальный синдром, в ряде случаев – быстрое развитие прогрессирующей печеночной и дыхательной недостаточности с летальным исходом на 1-м году жизни. Неврологические проявления представлены в основном мышечной гипотонией и задержкой психомоторного развития. **Ранняя младенческая форма** нередко дебютирует изолированной гепатоспленомегалией, в дальнейшем присоединяется мышечная гипотония, задержка психомоторного развития, разнообразная неврологическая симптоматика – спастический синдром, бульбарные расстройства, тремор, эпилептические припадки, нейросенсорная тугоухость. **Поздняя младенческая форма** встречается в 2/3 всех случаев БНП-С, нередко первым проявлением заболевания служит изолированная спленомегалия, выявляемая случайно при рутинном ультразвуковом исследовании (УЗИ) внутренних органов у ребенка. В дальнейшем присоединяются задержка психомоторного и речевого развития, мозжечковые нарушения (статико-локомоторная и динамическая атаксия). Часто регистрируется супрануклеарный офтальмопарез с нарушением вертикального взора. На начальных стадиях заболевания отмечается лишь нарушение спонтанных движений глазных яблок, однако пациент сохраняет способность следить за молоточком, в дальнейшем парез нарастает, иногда вплоть до развития офтальмоплегии. По мере развития заболевания возникает другая неврологическая симптоматика – периферическая полиневропатия, бульбарные и псевдобульбарные расстройства, дизартрия, ге-

нерализованные и фокальные эпилепсии, спастический тетрапарез. Своеобразным проявлением заболевания служит геластическая катаплексия, характеризующаяся приступами генерализованной мышечной гипотонии, нередко приводящей к падениям пациента без утраты сознания. Часто геластическая катаплексия провоцируется сильными позитивными психоэмоциональными реакциями (например, смехом). Развивается прогрессирующая деменция. Обычно больные не доживают до возраста пубертата, погибая от интеркуррентных инфекций, сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности. **Юношеская форма** БНП-С также нередко дебютирует изолированной спленомегалией или гепатоспленомегалией, в анамнезе у таких пациентов имеется затянувшаяся желтуха новорожденных, нередко в сочетании с гепатолиенальным синдромом. Первыми психоневрологическими проявлениями заболевания бывают снижение успеваемости в школе, постепенная утрата ранее приобретенных навыков и знаний. Постепенно когнитивные и личностные нарушения прогрессируют, присоединяется разнообразная неврологическая симптоматика, сходная с таковой при поздней младенческой форме, характерна прогрессирующая атаксия, дистонические и хореоформные гиперкинезы. На терминальной стадии происходит полный распад личности, развивается децеребрационная ригидность, грубые ствольные бульбарные расстройства. Пациенты нередко доживают до 3-го десятилетия жизни. Наконец, в последнее время всё чаще диагностируются **взрослые формы** БНП-С с дебютом заболевания на 3-м, 4-м и даже 7-м десятилетиях жизни. Поздние манифестации БНП-С отличаются медленным прогрессированием, первыми симптомами обычно служат разнообразные психоневрологические проявления. Характерным дебютным симптомом заболевания является супрануклеарный офтальмопарез, что нередко ошибочно принимается за проявления экстрапирамидного заболевания – прогрессирующего супрануклеарного паралича. Неврологическая симптоматика, описанная выше, отмечается в той или иной степени практически у всех пациентов. Для взрослой формы БНП-С характерны разнообразные психические нарушения, включая аффективные расстройства, острые психозы с развитием галлюцинаций и бреда, нарушения поведения и мотиваций (гневливость, агрессивность, апатия), обсессивно-компульсивные расстройства. На поздних стадиях заболевания также развиваются тетрапарезы, бульбарные нарушения, деменция.

Современные методы нейровизуализации и электрофизиологии в диагностике БНП-С имеют вспомогательное значение, так как обнаруженные изменения не являются патогномоничными и постоянными. При магнитно-резонансной томографии выявляются области гиперинтенсивного сигнала в T2-режиме, преимущественно в перивентрикулярных отделах полушарий большого мозга, признаки атрофии полушарий большого мозга, червя и полушарий мозжечка. Анализ электроэнцефалограммы поз-

воляет выявить нарушения фоновой биоэлектрической активности головного мозга, пароксизмальные знаки. При исследовании акустических стволовых вызванных потенциалов и когнитивных потенциалов Р300 регистрируются, в зависимости от стадии патологического процесса, нарушения стволовой проводимости и когнитивных функций.

Учитывая широкую вариабельность возраста дебюта заболевания и крайне выраженный фенотипический полиморфизм, при диагностике БНП-С требуется проводить дифференциальный диагноз с большим количеством неврологических и соматических заболеваний детей и взрослых, другими болезнями обмена. Необходимо иметь в виду разнообразные синдромы, сопровождающиеся врожденной гепатоспленомегалией и желтухой, онкогематологические заболевания, другие формы лизосомных болезней, особенно липидозы (включая болезнь Гоше, болезнь Ниманна–Пика, типы А и В, ганглиозидозы, лейкодистрофии, болезнь Фарбера и др.) и липофусцинозы, митохондриальные цитопатии, рассеянный склероз и другие формы демиелинизирующих заболеваний нервной системы, прионные заболевания, различные формы локальных и генерализованных дистонических синдромов, гепатолентикулярную дегенерацию (болезнь Вильсона–Коновалова), наследственные и спорадические прогрессирующие мозжечковые дегенерации, различные паркинсонические синдромы, психические заболевания и др. С целью существенного облегчения клинической диагностики БНП-С международной группой экспертов по изучению БНП-С под руководством голландского исследователя Ф.А. Вибурга (F.A. Wijburg) в 2011 г. была предложена балльная диагностическая шкала вероятности БНП-С, предназначенная для оценки специфичности отдельных симптомов и их сочетаний, помогающая выделить пациентов с более высокой вероятностью наличия у них БНП-С (рис. 1). При сумме баллов более 70 диагноз БНП-С считается высоковероятным, менее 40 – маловероятным. Практическое применение шкалы Вибурга хорошо иллюстрируется следующим примером. В нейрогенетическом (V неврологическом) отделении Научного центра неврологии РАМН наблюдалась 18-летняя пациентка, у которой с 14–15-летнего возраста появились и постепенно нарастали когнитивные и личностные нарушения на фоне негрубой гипомимии, брадикинезии, дизартрии, непостоянной дистонии стоп, легкой дискоординации при ходьбе; при УЗИ внутренних органов была выявлена умеренная спленомегалия, отмечались острые психотические эпизоды. Счет по шкале Вибурга был следующим: спленомегалия – 20 баллов, снижение когнитивных функций – 20 баллов, атаксия – 10 баллов, дизартрия – 10 баллов, дистония – 10 баллов, симптомы психоза – 10 баллов. Дополнительно комбинация висцеральных (спленомегалия) и психиатрических симптомов дала 40 баллов, висцеральных и неврологических – еще 40 баллов, неврологических и психиатрических – 20 баллов. В сумме получилось 180 баллов, что позволило оценить риск наличия БНП-С как высокий и направить пациентку

для проведения ДНК-диагностики в лабораторию МГНЦ РАМН, где и был подтвержден диагноз. Таким образом, шкала Вибурга позволяет унифицировать клинический поиск при диагностике БНП-С и существенно повысить точность диагностики этого редкого заболевания.

Основным методом верификации диагноза БНП-С является молекулярно-генетический анализ – прямая ДНК-диагностика мутаций генов *NPC1* и *NPC2*, позволяющая практически всегда подтвердить или опровергнуть предполагаемый диагноз. Исследование весьма трудоемко и, как отмечалось выше, проводится лишь в специализированных ДНК-лабораториях. В большинстве случаев требуется полное секвенирование гена *NPC1*, при отсутствии в нем мутаций проводится сиквенс гена *NPC2*. Другим важным лабораторным методом исследования является так называемый филипиновый тест, позволяющий при окрашивании культуры фибробластов филипином получить характерное флюоресцентное свечение перинуклеарных скоплений неэстерифицированного холестерина. В нашей стране приоритет в лабораторной диагностике отдается молекулярно-генетическому исследованию. Применявшиеся ранее методы исследования активности сфингомиелитазы лейкоцитов и хитотриозидазы плазмы крови (маркера лизосом) в настоящее время имеют меньшее значение вследствие невысокой специфичности. Использование метода ДНК-диагностики позволяет провести полноценное медико-генетическое консультированиеотягощенных семей и при необходимости предложить беременным с высоким риском рождения больного ребенка проведение пренатальной или преимплантационной ДНК-диагностики. Схематично алгоритм клинической и лабораторно-инструментальной диагностики БНП-С представлен на рис. 2.

Таким образом, анализ сочетания характерных соматических, психических и неврологических проявлений в совокупности с применением новейших методов молекулярной, инструментальной и лабораторной диагностики позволяет вовремя диагностировать БНП-С, что крайне важно для проведения эффективной патогенетической терапии этой тяжелой патологии. В настоящее время БНП-С перешла в категорию частично курабельных наследственных заболеваний. Есть данные о положительном симптоматическом и патогенетическом действии препарата Завеска (миглулат) швейцарской фирмы Actelion Pharmaceuticals Ltd., ингибирующего гликозилцерамидсинтазу, фермент, катализирующий первый этап синтеза большинства гликофинголипидов, что обеспечивает уменьшение их накопления в клетках. Миглулат улучшает или стабилизирует глазодвигательные функции, когнитивную сферу, глотание, нивелирует двигательные нарушения, увеличивает продолжительность жизни пациентов. Российским представительством фирмы “Актелион Фармасьютикалз РУС” локализован сайт ([www.npc-si.ru](http://www.npc-si.ru)), посвященный диагностике БНП-С, подробно представляющий “Индекс вероятности БНП-С” и другие инструменты, способные существенно помочь

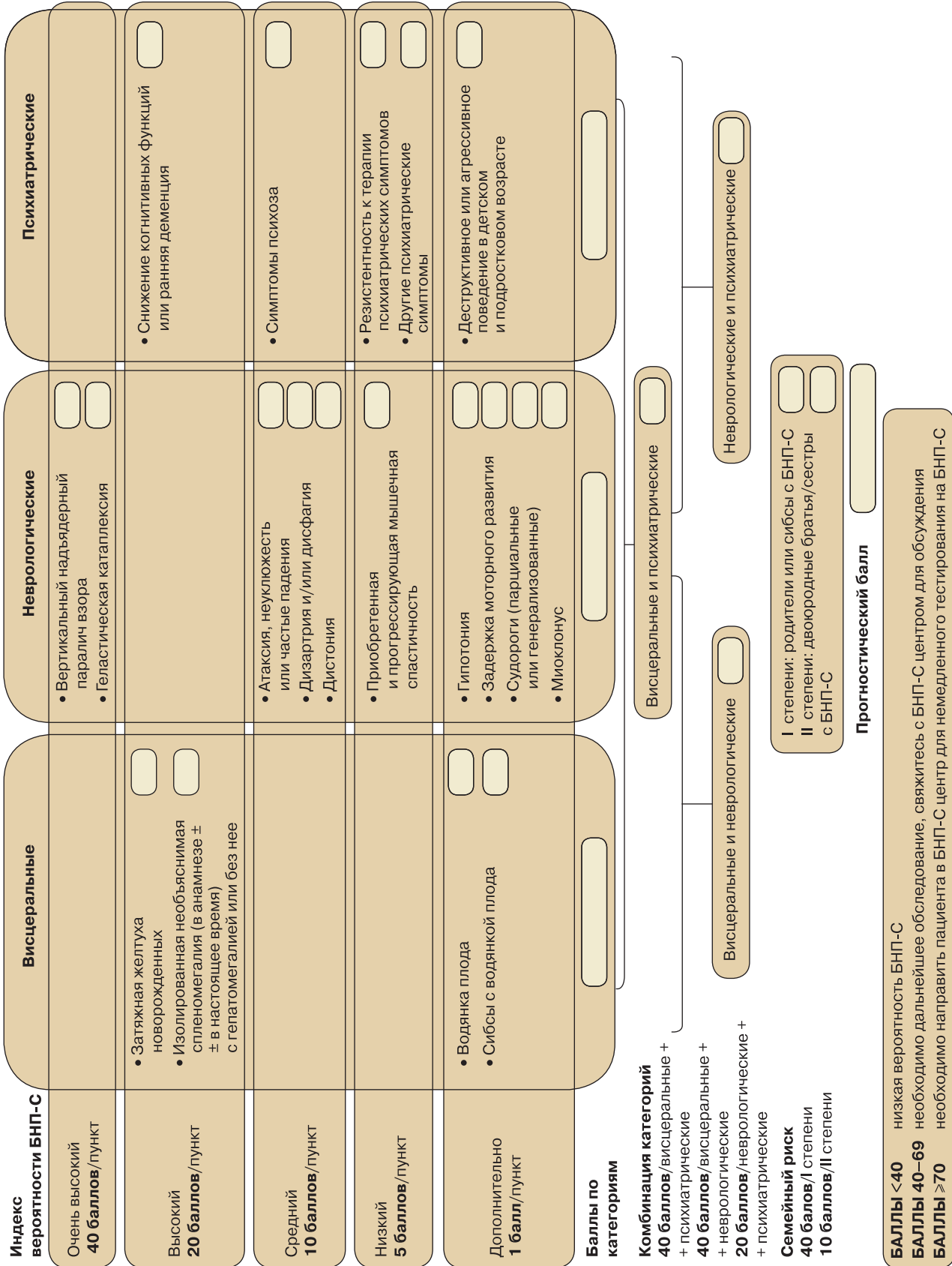
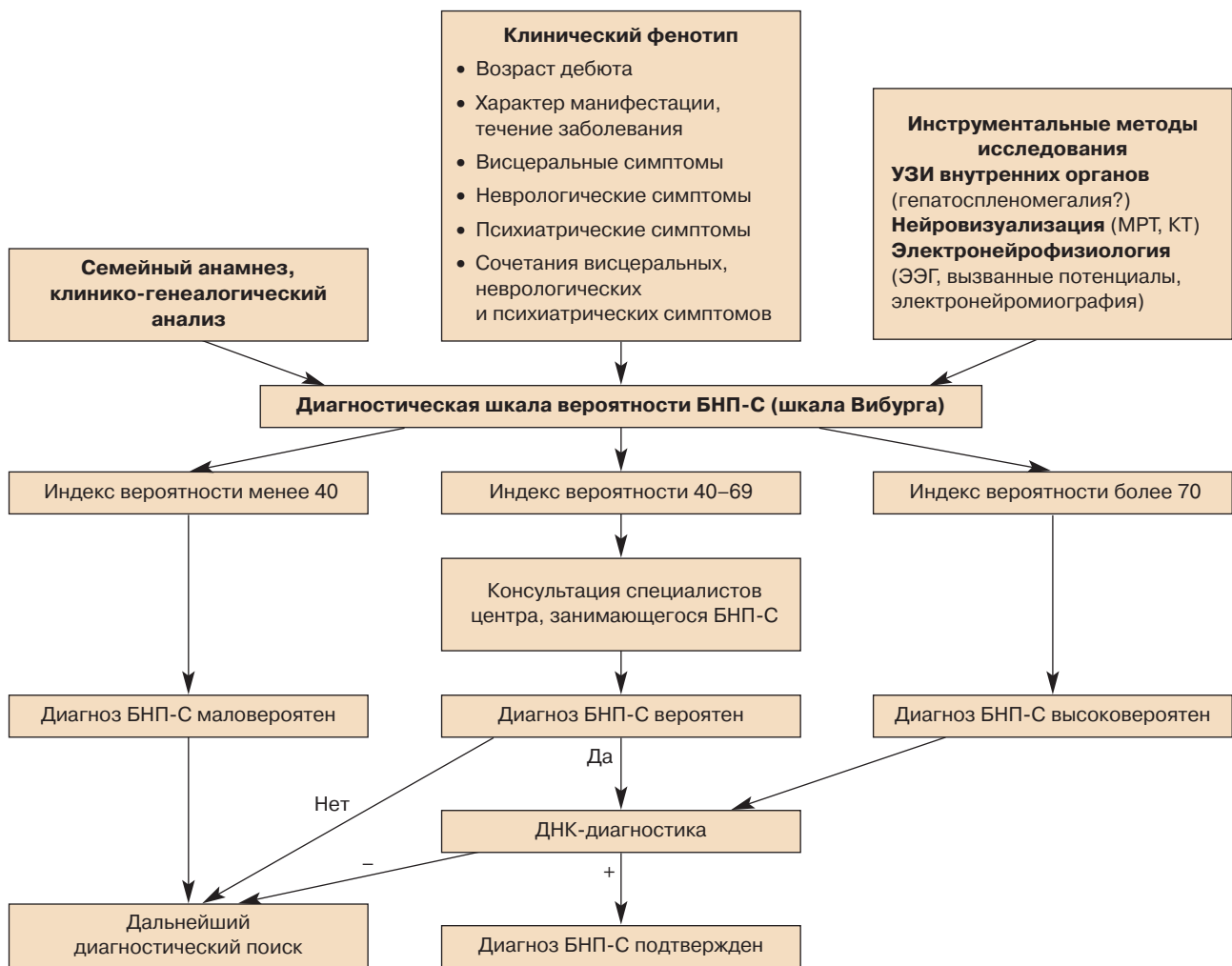


Рис. 1. Шкала вероятности БНП-С (по Wijburg F.A. et al., 2011).



**Рис. 2.** Алгоритм диагностики БНП-С. КТ – компьютерная томография, МРТ – магнитно-резонансная томография, ЭЭГ – электроэнцефалография.

специалистам выявлять пациентов, страдающих БНП-С. Максимальная информированность неврологов и педиатров о БНП-С является залогом успешной диагностики и лечения этого тяжелого наследственного заболевания.

### Рекомендуемая литература

Михайлова С.В. и др. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков. М., 2011.

Михайлова С.В., Захарова Е.Ю. Болезнь Ниманна–Пика тип С: Метод. пособ. М., 2012.

Руденская Г.Е. и др. // Журн. неврол. и психиатр. 2011. № 7. С. 71.

Patterson M.C. et al. // Mol. Genet. Metab. 2012. V. 106. P. 330.

Vanier M.T. // Orphanet J. Rare Dis. 2010. V. 5. P. 16.

Wijburg F.A. et al. // Neurology. 2012. V. 78. P. 1560.

Wraith J.E. et al. // Mol. Genet. Metab. 2009. V. 98. P. 152. ●