CLINICAL OBSERVATION
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

УДК.576.311.344+616-056.7+616-053+616.36-007.61+616.36-008.5

СЕМЕЙНЫЙ СЛУЧАЙ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ

© *Ирина Игоревна Иванова, Ольга Борисовна Федерякина, Татьяна Александровна Расторгуева, Анна Андреевна Ильина*

Тверской государственный медицинский университет. 170100, г. Тверь, Советская ул., 4

Контактная информация: Ирина Игоревна Иванова — к.м.н., доцент кафедры педиатрии педиатрического факультета. E-mail: drabador@yandex.ru.

Резюме. В статье приводятся современные данные о редком наследственном заболевании Ниманна-Пика тип С, относящемся к лизосомным болезням накопления. Рассказывается об основных клинических проявлениях разных возрастных форм заболевания. Информация иллюстрируется клиническим примером возникновения болезни Ниманна-Пика в семье, где часть детей являются носителями патологического гена, часть больны.

Ключевые слова: болезни накопления, болезнь Ниманна-Пика тип С, гепатомегалия, желтуха, дети

FAMILY CASE OF HEREDITARY PATHOLOGY

© *Irina I. Ivanova, Olga B. Federyakina, Tatyana A. Rastorgueva, Anna A. Ilyina*

Tver State Medical University. 170100, Tver, Sovetskaya st., 4.

Contact information: Irina I. Ivanova — candidate of medical sciences, associate professor of the Department of Pediatrics, Faculty of Pediatrics. E-mail: drabador@yandex.ru.

Summary. The article provides up-to-date data on the rare hereditary Niemann-Pick disease type C, which is related to lysosomal accumulation diseases. It describes the main clinical manifestations of different age-related forms of the disease. The information is illustrated by a clinical example of the occurrence of Niemann-Pick disease in a family where some children are carriers of the pathological gene, some are sick.

Keywords: accumulation diseases, Niemann-Pick disease type C, hepatomegaly, jaundice, children.

В XXI веке педиатры все чаще сталкиваются с разными вариантами наследственной патологии. Тщательный анализ семейного анамнеза нередко помогает в установлении диагноза. В областную детскую клиническую больницу г. Твери обратилась семья с детьми разного возраста.

Родители находятся в близкородственном браке. В семье родилось 5 детей, двое из них в возрасте 5 и 16 лет здоровы. Первый мальчик умер в 2001 г. в 2 месяца от недиагностированного заболевания, проявлявшегося гепатоспленомегалией, желтухой, геморрагическим синдромом.

Девочка 6 лет в периоде новорожденности перенесла желтуху, расцененную как гемолитическая болезнь новорожденных по резус-фактору, гипоксически-ишемическое поражение ЦНС с синдромом угнетения, парез лицевого нерва справа. С 2 месяцев диагностирована двухсторонняя сенсоневральная тугоухость 4 степени. С 3 месяцев на ЭКГ у этого же ребенка выявлен первичный синдром удлиненного интервала QT (синдром Джарвела-Ланге-Нильсона), по поводу которого в 5 лет проведена селективная левосторонняя симпатэктомия. Перенесла несколько раз пневмонию, судорож-

ный синдром. Госпитализирована в 6 лет по поводу тяжелой двусторонней пневмонии, потери сознания, тонико-клонических судорог неуточненного генеза. Находилась в РАО на ИВЛ 5 дней. Объективно глухота, задержка речевого развития, не говорит. Отстает в физическом развитии: вес 16,5 кг (2 коридор), рост 102 см (1 коридор). ЭхоКГ: недостаточность митрального клапана 2–3 степени, дилятация левого желудочка и левого предсердия. ЭКГ: удлинение интервала QT +0,18 сек, снижение процессов реполяризации в миокарде. После выздоровления постоянно получает конкорд, финлепсин. Предложена кохлеарная имплантация.

Девочка 5 месяцев от 5-х родов, в 36 недель произведена родостимуляция в связи с резким ростом антирезусных антител (группа крови мамы I (0) Rh-отрицательная, девочки I (0) Rh-положительная). Масса при рождении 2470 г, длина тела 47 см, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. С рождения желтуха, билирубин 128 мколь/л за счет непрямой фракции 98 мкмоль/л. Диагностирована гемолитическая болезнь новорожденных по резус-фактору, перинатальное поражение ЦНС, синдром мышечной гипотонии, ВПС (ДМЖП мышечный, щелевидный). Девочка на разных этапах находилась на стационарном лечении. За первые 3 месяца жизни желтуха наросла, уровень общего билирубина составил 350–406 мкмоль/л, прямой 118 мкмоль/л, повысились щелочная фосфатаза, АсТ, снизился общий белок до 46 г/л. Ребенок и мать обследованы на гепатиты, цитомегаловирусную инфекцию, герпесвирусы, токсоплазмоз, ВИЧ, RW — результат отрицательный. Исключена хирургическая патология, болезни крови. В 3 мес. диагностированы синдром холестаза с низкой гамма-глутаминтрансферразой, цирроз печени, портальная гипертензия, асцит, синдром печеночно-клеточной недостаточности, вторичный синдром удлиненного интервала QT. В это время девочка весила 4050 г, состояние расценивалось как тяжелое, ЧДД 56 в мин, ЧСС 116 в мин, положительный симптом Грефе. Имелись выраженная иктеричность кожных покровов с зеленоватым оттенком, венозная сеть на животе, живот увеличен в объеме, печень +5 см, плотная, бугристая, селезенка пальпировалась в малом тазу. Заподозрено наследственное нарушение обмена веществ, в том числе митохондриальная патология и недостаточность карнитина, в связи с чем взяты анализы крови на дефицит альфа-1-антитрипсина, болезни Ниманна-Пика тип С, анализ мочи на желчные кислоты, проведено генетическое исследование на соответствующие мутации. По результатам обследования диагностирована болезнь Ниманна-Пика тип С, перинатальная форма.

В настоящее время ребенку 5 месяцев, у нее цирроз печени с выраженной биохимической активностью, декомпенсированный, коагулопатия, асцит, портальная гипертензия, печеночная недостаточность, гипераммониемия, синдром гиперспленизма, тромбоцитопения, анемия 2 степени, белково-энергетическая недостаточность 3 степени, задержка психомоторного развития. Получает лечение преднизолон, лазикс, верошпирон, аспаркам, урсофальк, инфузионную терапию, включающую цитофлавин, гордокс, гепарин, аминовен, электролиты, другие средства. Рекомендовано продолжить стационарное лечение, от которого мать отказалась.

Болезнь Ниманна-Пика (англ. Niemann-Pick disease) — это наследственное заболевание, вызванное нарушением обмена жиров, относится к лизосомным болезням накопления. Тип наследования аутосомно-рецессивный. Различают три варианта заболевания: типы А, В и С. При типе С имеет место мутация в гене NPC1 (в 95% случаев, размещен в хромосоме 18) или в гене NPC2 (около 5% случаев, размещен в хромосоме 14), что ведет к нарушению регуляции внутриклеточного транспорта (trafficking) липидов, накоплению холестерина и гликосфинголипидов в разных тканях организма. Патологическое накопление сфингомиелина происходит в лизосомах клеток печени, селезёнки, лёгких, костного и головного мозга [1, 2, 3].

Клинически заболевание проявляется системными, неврологическими и психическими симптомами. Указанные симптомы могут возникать в разном возрасте, но чаще всего в детском. В зависимости от сроков появления первых жалоб выделяют формы заболевания: перинатальную, раннюю и позднюю младенческие, юношескую и взрослую. Системные проявления включают гепатоспленомегалию, цирроз печени и связанные с этим симптомы, реже поражение легких.

Прогрессирующие нейродегенеративные изменения проявляются мышечной гипотонией, эпилептическими судорожными приступами, отставанием в нервно-психическом развитии, окуломоторными нарушениями, пр. Нарушение движений глазных яблок в вертикальном направлении — патогномоничный признак болезни Ниманна-Пика тип С [4, 5, 6]. Распространённым симптомом, поражающим конечности и мимическую мускулатуру, является

дистония, довольно часто сочетающаяся с атаксией и характеризующаяся постепенным прогрессированием. Присоединение атаксических нарушений, как правило, происходит после появления дистонии. Атаксия является следствием повреждения нейронов мозжечка и сопровождается замедленностью движений. Сенсоневральная тугоухость часто встречается на практике, но опубликованные сообщения о связи данного поражения с болезнью Ниманна-Пика немногочисленны.

Когнитивные нарушения манифестируют у детей задержкой нормального умственного развития или умственной ретардацией. Как правило, достигая определённой стадии, развитие ребёнка останавливается и начинается прогрессирующая деградация. К замедлению когнитивной деятельности может приводить изменение белого вещества, вызывающее нарушение лобно-подкорковых связей. Психозы представлены бредом, дезориентированностью, галлюцинациями, расстройствами мышления. Психические проявления обычно возникают у подростков или взрослых, часто остаются резистентны к терапии [7].

Учитывая данные о проявлениях болезни Ниманна-Пика тип С, можно проанализировать ситуацию в обследованной семье. Следует отметить, что всем сибсам было сделано генетическое исследование. Оказалось, что все они являются носителями мутации в гене NPC1.

Первый ребенок, по всей видимости, имел перинатальную форму болезни Ниманна-Пика тип С, от которой и умер. Имевшиеся у него симптомы были проявлением сформировавшегося цирроза печени, печеночной недостаточности. Мама не упоминала признаки поражения ЦНС, но, скорее всего, они тоже имелись.

Девочка 6 лет — носитель мутации в гене NPC1, считается здоровой по болезни Ниманна-Пика. Тем не менее, мы видим у нее потенциальные симптомы данного заболевания: рецидивирующий судорожный синдром, сенсоневральную тугоухость 4 степени, отставание в физическом и нервно-психическом развитии, поражение периферической нервной системы и резко выраженные нарушения проводимости сердца. Возможно, не все люди, имеющие патологический ген, являются бессимптомными носителями, и данные клинические симптомы являются проявлением каких-то частичных или малых форм заболевания.

Девочка 5 месяцев имеет классическую форму болезни Ниманна-Пика тип С с ранним возникновением желтухи, поражением печени, селезенки, нервной системы. Заболевание подтверждено генетически наличием мутации в гене NPC1. К сожалению, в данном случае прогноз развития заболевания неблагоприятный. Проводится патогенетическое и симптоматическое лечение. Показаний для назначения субстрат-редуцирующей терапии в настоящее время нет, т.к. на первом плане у ребенка висцеральные симптомы, на которые данная терапия не действует. Препарат Миглустат (N-butyldeoxynojirimycin), выпускаемый под коммерческим названием «Завеска» (Actelion Pharmaceuticals Ltd., Швейцария), является N-алкилированным иминосахаром, конкурентно ингибирующим глюкозилцерамидсинтазу, катализирующую первый этап синтеза большинства гликосфинголипидов, уменьшая их аккумуляцию в клетке. Приём миглустата оказывает положительное влияние на глазодвигательные нарушения, улучшает функцию глотания, ведёт к регрессу двигательных нарушений, увеличивая качество и продолжительность жизни пациентов.

Критерии постановки диагноза болезни Ниманна-Пика тип С были сформулированы в 1997 г. M.T. Vanier. Признаки, настораживающие в отношении данной лизосомальной болезни накопления, представлены сочетанием неврологических, психических, а также висцеральных расстройств, а именно неонатальное поражение печени, водянка плода, лёгочные инфильтраты; гипотония мышц у новорождённых; комбинация вертикального надъядерного паралича взора с дизартрией, дистонией, атаксией, эпилептическими приступами, геластической катаплексией и психическими расстройствами. При выявлении хотя бы части из этих симптомов, при отягощенном семейном анамнезе педиатры, неврологи и другие специалисты должны обязательно провести дифференциальную диагностику с болезнью Ниманна-Пика тип С, организовав генетическое исследование, консультации узких специалистов с привлечением по возможности сотрудников Федеральных центров.

ЛИТЕРАТУРА

1. Куцев С.И., Захарова Е.Ю., Новиков П.В., Семячкина А.Н., Воинова В.Ю. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Ниманна-Пика, тип С. М.: 2015.
2. Кузенкова Л.М., Намазова-Баранова Л.С., Геворкян А.К., Подклетнова Т.В., Мамедъяров А.М. Рекомендации по диагностике и тактике ведения болезни Ниманна–Пика тип С. Педиатрическая фармакология. 2012; 9(6): 61–71.

3. Wraith J.E., Baumgartner M.R., Bembi B., Covanis A., Levade T., Mengel E., Pineda M., Sedel F., Topcu M., Vanier M., Widner H., Wijburg F., Pattersonm M. Рекомендации по диагностике и лечению болезни Ниманна-Пика тип С. Педиатрическая фармакология. 2010; 7 (1): 16–24.
4. Намазова-Баранова Л.С., Высоцкая Л.С., Мамедъяров А.М., Маргиева Т.В., Вашакмадзе Н.Д., Геворкян А.К.. Болезнь Ниманна–Пика тип С — путь к эффективной терапии через своевременную диагностику. Педиатрическая фармакология. 2011; 8 (6): 114–8.
5. Wraith J.E., Baumgartner M.R., Bembi B., Covanis A., Levade T., Mengel E., Pineda M., Sedel F., Topcu M., Vanier M.T., Widner H., Wijburg F.A., Patterson M.C. Рекомендации по диагностике и лечению болезни Нимана-Пика тип С. Молекулярная генетика и метаболизм. 2009; 98: 152–65.
6. Новикова Е.С., Котов А.С. Болезнь Ниманна–Пика, тип С. Неврологический журнал. 2017; 5: 237–43.
7. Patterson M.C., Hendriksz C.J., Walterfang M., Sedel F., Vanier M.T., Wijburg F. et al. Рекомендации по диагностике и лечению болезни Нимана–пика типа С: обновление. Молекулярная генетика и метаболизм. 2012; 106(3): 330–44.

REFERENCES

1. Kucev S.I., Zaharova E.YU., Novikov P.V., Semyachkina A.N., Voinova V.YU., dr. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu bolezni Nimanna-Pika, tip C. [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of Nimann-Peak disease, type C]. M.: 2015. (in Russian).
2. Kuzenkova L.M., Namazova-Baranova L.S., Gevorkyan A.K., Podkletnova T.V., Mamed”yarov A.M. Rekomendacii po diagnostike i taktike vedeniya bolezni Nimanna–Pika tip C. [Recommendations for the diagnosis and management of Nimann — Peak type C disease]. Pediatricheskaya farmakologiya. 2012; 9 (6): 61–71. (in Russian).
3. Wraith J.E., Baumgartner M.R., Bembi B., Covanis A., Levade T., Mengel E., Pineda M., Sedel F., Topcu M., Vanier M., Widner H., Wijburg F., Pattersonm M. Rekomendacii po diagnostike i lecheniyu bolezni Nimanna-Pika tip C. Pediatricheskaya farmakologiya. 2010; 7 (1): 16–24.
4. Namazova-Baranova L.S., Vysockaya L.S., Mamed»-yarov A.M., Margieva T.V., Vashakmadze N.D., Gevorkyan A.K.. Bolezn' Nimanna–Pika tip C — put' k effektivnoj terapii cherez svoevremennuyu diagnostiku. Pediatricheskaya farmakologiya. 2011; 8 (6): 114–118.
5. Wraith J.E., Baumgartner M.R., Bembi B., Covanis A., Levade T., Mengel E., Pineda M., Sedel F., Topcu M., Vanier M.T., Widner H., Wijburg F.A., Patterson M.C. Rekomendacii po diagnostike i lecheniyu bolezni Nimana-Pika tip C. [Nimann-Peak Type C Disease — A Way to Effective Therapy Through Timely Diagnosis]. Molekulyarnaya genetika i metabolizm. 2009; 98: 152–165. (in Russian).
6. Novikova E.S., Kotov A.S. Bolezn’ Nimanna–Pika, tip C. [Nimann — Peak disease, type C]. Nevrologicheskij zhurnal. 2017; 5: 237–243. (in Russian).
7. Patterson M.C., Hendriksz C.J., Walterfang M., Sedel F., Vanier M.T., Wijburg F. et al. Rekomendacii po diagnostike i lecheniyu bolezni Nimana–pika tipa S: obnovlenie. [Recommendations for the diagnosis and treatment of Nyman-peak type C disease: update]. Molekulyarnaya genetika i metabolizm. 2012; 106(3): 330–344. (in Russian).