

И.Н. ЗАХАРОВА¹, д.м.н., профессор, А.Н. ГОРЯЙНОВА¹, к.м.н., И.Д. МАЙКОВА², к.м.н., Н.В. КОРОИД², Л.П. КАТАСОНОВА², к.м.н., О.И. ЕЛФИМОВА², Н.Е. КУЗИНА², Е.А. ДИКОВА²

¹ Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

² Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы

ЛИЗОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ НАКОПЛЕНИЯ ЛИПИДОВ У ДЕТЕЙ

СОВРЕМЕННЫЕ СПОСОБЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Одной из причин гепатомегалии у детей являются редкие (орфанные) заболевания, связанные с врожденными нарушениями метаболизма. С 2008 г. последний день февраля объявлен Днем редких заболеваний. Как правило, мысль о наличии у ребенка врожденного нарушения метаболизма не внушает врачу-педиатру оптимизма из-за неблагоприятного прогноза и отсутствия эффективной терапии. Однако в настоящее время появляются препараты, способные улучшить качество жизни пациентов с орфанными заболеваниями. Основной задачей врача-педиатра является своевременная диагностика, позволяющая вовремя назначить заместительную энзимную (ферментную) терапию.

Ключевые слова:

орфанные заболевания
лизосомные болезни накопления липидов
заместительная энзимная терапия

Наиболее изученными лизосомными болезнями накопления у детей с возможностью проведения заместительной энзимной терапии являются болезни накопления липидов, из которых наиболее известны и сходны по клинической картине, морфологическим изменениям болезнь Гоше, болезнь Ниманна – Пика и дефицит лизосомной кислой липазы. Все перечисленные заболевания имеют два варианта дебюта (на первом году жизни и в более старшем возрасте), общность клинической картины (системность поражения, наличие гепатомегалии или гепатоспленомегалии, задержка роста, анемия, цитопения, развитие печеночной недостаточности в финале болезни), а также вероятность относительно благоприятного и неблагоприятного (с ранним фатальным исходом) течения. Для понимания лизосомных болезней накопления необходимо идентифицировать специфические первичные клеточные типы, вовлекающиеся в процесс болезни. В патогенезе лизосомных болезней накопления в роли главных аффицированных клеток выступают макрофаги и моноциты, накапливающие первичный субстрат в лизосомах и присутствующие практически во всех органах и тканях.

Дефицит лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ) связан с мутацией гена LIPA в хромосомном локусе 10q23.31, который кодирует гидролазы, участвующие в деградации лизосомных эфиров холестерина и триглицеридов. Клинически ДЛКЛ проявляется двумя принципиально различными фенотипами: с ранней манифестацией, известный как болезнь Вольмана (описана 1956 г.), и поздней, называемый

мой болезнью накопления эфиров холестерина (впервые описана в 1963 г.). Ранняя манифестация дефицита кислой липазы встречается с частотой 1/140 000–1/350 000.

Болезнь Вольмана манифестирует в неонатальном периоде, отличается фульминантным течением. При этом или полностью отсутствует активность лизосомной кислой липазы, или ее активность составляет менее 1%. Результатом является массивное накопление эфиров холестерина и триглицеридов (цериодного материала) в печени, селезенке, надпочечниках, костном мозге, лимфатических узлах и макрофагах во всех органах и тканях, в ворсинках кишечника (рис. 1, 2) [16]. В возрасте 2–4 мес. жизни у детей отмечаются рвота, диарея и выраженная гепатоспленомегалия. Около 50% пациентов имеют кальцификацию надпочечников. Трудности вскармливания и мальабсорбция ведут к мальнутриции, задержке роста, кахексии, что в сочетании с тяжелым заболеванием печени приводит к раннему летальному исходу в возрасте до года [17].

Клинически ДЛКЛ проявляется двумя принципиально различными фенотипами: с ранней манифестацией, известный как болезнь Вольмана (описана 1956 г.), и поздней, называемый болезнью накопления эфиров холестерина (впервые описана в 1963 г.)

В отличие от болезни Вольмана, второй фенотипический вариант дефицита кислой липазы, **болезнь накопления эфиров холестерина (БНЭХ)**, часто остается нераспознанной, может проявить себя в любом возрасте (от младенческого периода до взрослого), характеризуется снижением активности лизосомной кислой липазы до 1–12% от нормы. От уровня активности фермента зависят сроки манифестации и выраженность клинических проявлений. Прогрессирующее лизосомное накопление эфи-

ров холестерина и триглицеридов приводит к характерным изменениям в печени, повышению уровня трансаминаз, сывороточного холестерина низкой плотности и триглицеридов, при этом отмечается нормальный или низкий уровень холестерина высокой плотности (тип IIb гиперлипопротеинемии). Точная распространенность болезни накопления эфиров холестерина до настоящего времени не установлена.

Дефицит лизосомной кислой липазы можно отнести к заболеваниям с мультиорганным уровнем поражения вследствие особенностей патогенеза: до 87% детей в период манифестации болезни имеют кардио-васкулярные нарушения, 86% – изменения со стороны печени, 36% – селезенки, 22% – желудочно-кишечного тракта

Дефект лизосомной кислой липазы проявляется в редукации гидролиза эфиров холестерина и триглицеридов и их массивной секвестрации в лизосомах Купферовских клеток и гепатоцитов в клетках макрофагально-моноцитарной системы. Отсутствие свободного холестерина, вызванного лизосомальной ловушкой эфиров холестерина, приводит к редуцированию обратной ингибиции 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзима А (HMG-CoA) редуктазы, повышенному синтезу аполипопротеина В и рецепторов к липидам низкой плотности на клеточных мембранах. Параллельно снижается уровень холестерина высокой плотности. В итоге повышается сывороточный уровень холестерина низкой плотности и триглицеридов, снижается уровень холестерина высокой плотности, развивается тип IIb гиперлипопротеинемии. Нарастание уровня холестерина низкой плотности способствует быстрому развитию атеросклероза, ишемии, инсульта, необходимости коронарного шунтирования. Дефицит лизосомной кислой липазы можно отнести к заболеваниям с мультиорганным уровнем поражения вследствие особенностей патогенеза: до 87% детей в период манифестации болезни имеют кардиоваскулярные нарушения, 86% – изменения со стороны печени, 36% – селезенки, 22% – желудочно-кишечного тракта [17].

В период младенчества БНЭХ имеет клиническую картину, сходную с болезнью Вольмана: задержку роста, рвоту, увеличение в объеме живота, кальцификацию надпочечников. Продолжительность жизни при данной патологии намного больше: до взрослого периода. К

ранним признакам повреждения печени относятся повышение сывороточных аминотрансфераз и гепатомегалия. При биопсии ткань печени ярко-желто-оранжевого цвета, гистологически выявляются большие, заполненные липидами гепатоциты и Купферовские клетки с характерным микровезикулярным стеатозом. Патогномоничным признаком считается наличие кристаллов эфиров холестерина или их осколков в клетках печени. Результаты биопсии могут ошибочно толковаться: неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), криптогенная болезнь печени [17]. Увеличение липидных депозитов ведет к фиброзу, микронодулярному циррозу и печеночной недостаточности, которая является главной причиной фатального исхода. В 8% случаев причиной летального исхода может быть кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода. Вследствие того, что БНЭХ относится к редким заболеваниям, многие случаи остаются нераспознанными. Гепатомегалия на ранних стадиях болезни выявляется у 99,3% пациентов, гепатоспленомегалия – у 74%. Отметим, что 85% пациентов с фиброзом и циррозом моложе 18 лет [18].

Болезнь Гоше. В 1882 г. Philippe Gaucher впервые описал неизвестное ранее заболевание у 32-летней женщины с выраженной спленомегалией и необычными большими клетками селезенки, которые он назвал первичной эпителиомой селезенки [1]. В XX в. было доказано, что заболевание, описанное Ф. Гоше, является системным, относится к группе врожденных и имеет несколько клинических вариантов, отличающихся степенью вовлечения центральной нервной системы (ЦНС). Описания энзимных, генетических и молекулярных нарушений стали основой для фенотипической характеристики и последующей разработки заместительной терапии не только болезни Гоше, но и других заболеваний, сходных по клинической картине. Болезнь Гоше послужила прототипом для клинического описания и фенотипической вариативности более чем 50 лизосомных болезней накопления, причиной которых является нарушение функций более чем 300 лизосомальных энзимов или лизосомальных мембранных протеинов [2]. Эти заболевания манифестируют в виде широкого спектра

Рисунок 1. Дуоденальная биопсия у ребенка с дефицитом кислой липазы. Гистиоциты с цериодным материалом в Lamina propria ворсинок [16]

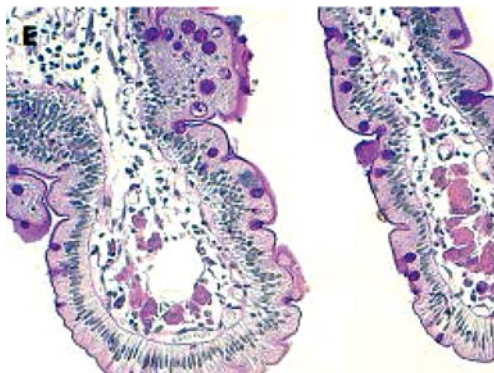
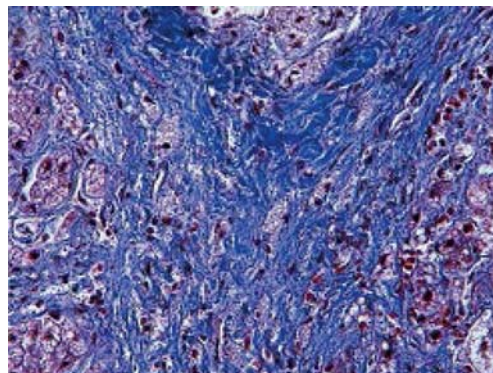


Рисунок 2. Биопсия печени у ребенка с дефицитом кислой липазы. Портальные триады, раздвинутые фиброзной тканью, и пенные клетки [16]



висцеральных и неврологических нарушений и встречаются с частотой 1/7 000–1/3 000 живорожденных, но каждое по отдельности не превышает 1/100 000. Болезнь Гоше одинаково часто встречается у мужчин и женщин (в среднем 1/75 000), отмечается во всех этнических группах и в любом возрасте. В зависимости от места проживания и национальности распространенность болезни Гоше колеблется от 1/20 000 до 1/200 000, среди евреев ашкенази составляет 1/800–1/1 000 человек.

Дефект лизосомной кислой липазы проявляется в редукции гидролиза эфиров холестерина и триглицеридов и их массивной секвестрации в лизосомах Купферовских клеток и гепатоцитов в клетках макрофагально-моноцитарной системы

При болезни Гоше к главным мишеням поражения относятся селезенка, печень, легкие, а также костная ткань и костный мозг. Принципиально пораженными клетками считаются производные макрофагально-моноцитарного звена, клетки миелоидного и лимфоидного ряда. В основе патогенеза болезни Гоше лежит первичный дефицит лизосомного фермента кислой β -глюкозидазы, который ведет к накоплению неразрушенного субстрата глюкозилцерамида в органах, содержащих большое количество клеток, относящихся к макрофагам. Дефицит кислой β -глюкозидазы не является абсолютным, у каждого пациента с болезнью Гоше, независимо от тяжести течения, имеется свой уровень дефицита и остаточная активность фермента во всех ядерных клетках. Если же фермент отсутствует вообще, отмечается неблагоприятный исход во время беременности или в периоде новорожденности. Нарушения функции β -глюкозидазы обусловлено более чем 300 мутациями в гене GBA1, приводящими к продукции кислой β -глюкозидазы с изменением функциональных, кинетических, транспортных свойств и нарастанию аккумуляции глюкозилцерамида. Первичным источником для глюкозилцерамида в органах являются стареющие форменные элементы крови (лейкоциты, эритроциты и тромбоциты), мембраны которых содержат гликофинголипиды [1]. Аккумулятивный глюкозилцерамид стимулирует классическую и альтернативную активацию макрофагов, точный механизм которой и последующей за ней продукции цитокинов непонятен до настоящего времени. Про- и противовоспалительные эффекты цитокинов способствуют необратимым повреждениям тканей и прогрессирующему течению болезни.

Имеются некоторые общие генные мутации, ассоциированные с

болезнью Гоше, в странах Запада. Мутация, обозначенная как N370S, свойственна для евреев ашкенази. Для жителей Европы, Северной Америки, Израиля наиболее частой аллелью является N370S. Считается, что эта аллель обеспечивает защиту против ранней манифестации болезни. Самой общей мутацией аллели GBA1 является L444P, которая является результатом возвратной генной конверсии с псевдогеном. Пациентов гомозиготов с L444P находят исключительно при первичной нейронапатической форме болезни [2].

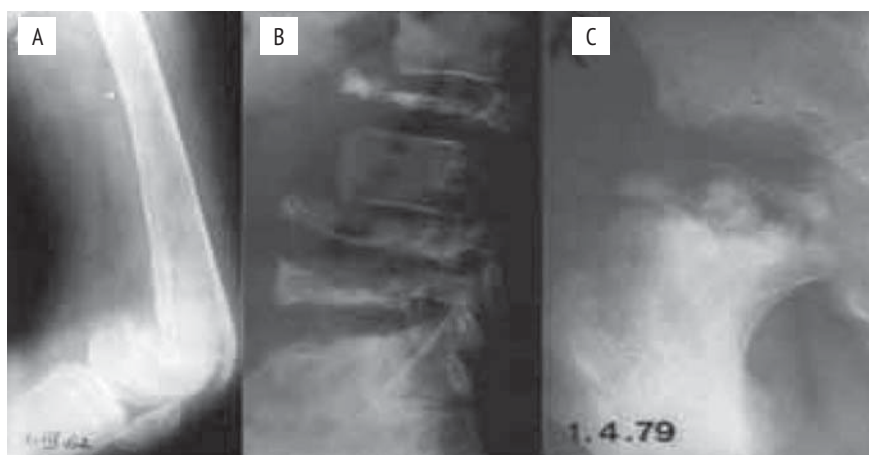
Выделяют три типа болезни в зависимости от степени вовлечения ЦНС: ненейропатическая (висцеральная) форма, острая нейронапатическая и подострая нейронапатическая. Манифестация болезни чрезвычайно разнообразна и зависит от степени вовлечения различных органов, но не связана непосредственно с самой мутацией. При всех типах болезни Гоше обязательным компонентом считаются висцеральные поражения, откуда самыми частыми симптомами являются гепатомегалия, спленомегалия, анемия, тромбоцитопения, остеопатии. Дополнительно вовлекаются в процесс развития болезни легкие, но без яркой манифестации. После того, как легкие инфильтрируются пораженными (содержащими аккумулятивный глюкоцереброзид) клетками макрофагально-моноцитарного ряда, развиваются легочная гипертензия или артериовенозное шунтирование, которые относятся к жизнеугрожающим состояниям.

Болезнь Гоше, тип 1, – ненейропатическая форма, является наиболее благоприятным вариантом течения болезни, встречается в 95% случаев болезни Гоше. Заболевание может манифестировать в любом возрасте, но быстро прогрессирует, если дебют приходится на период детства. Подавляющее большинство детей (до 94%) не имеет признаков поражения ЦНС, заместительная терапия позволяет больным доживать до 80 лет. Продолжительность жизни зависит от развития портальной

гипертензии, цирроза и печеночной недостаточности. Наиболее часто встречаются гепатоспленомегалия и поражение костной ткани и костного мозга с развитием цитопении в результате инфильтрации клетками Гоше [1–5]. Несмотря на то что вовлечение в патологический процесс скелета не влияет на продолжительность жизни, именно изменения со стороны костной ткани приносят детям наибольшие страдания, связанные с выраженной болью и ограничивающие двигательную активность ребенка. Манифестация остеопатий проявляется инфильтрацией костного мозга, тяжелыми острыми костными кризами, хроническими интермиттирующими оссалгиями, инфарктом кости, остеоллизом, деформацией дистальных отделов бедренной кости

Рисунок 3. Деформация дистальных отделов бедренных костей у пациентов с болезнью Гоше в виде колбы Эрленмейера [2]



Рисунок 4. Костные изменения у пациентов с болезнью Гоше

А – патологический перелом дистального отдела бедренной кости, В – деформация позвонков, С – деструкция головки бедренной кости [5].

по типу колбы Эрленмейера, остеопорозом, остеонекрозом, субхондральными изменениями суставов, патологическими переломами трубчатых костей и позвонков, задержкой роста [2, 3]. Рентгенологические признаки выявляются у 93% детей, болевой синдром у 50%, локальное или генерализованное снижение минеральной плотности костной ткани – у 49 и 36% соответственно. Инфильтрация костного мозга клетками Гоше (афферированными макрофагами или клетками накопления) прямо или опосредованно ведет к истончению надкостницы, остеонекрозу и остеолизису. В первую очередь перечисленные изменения затрагивают поясничный отдел позвоночника, метафизы, диафизы и затем эпифизы бедренных костей (рис. 3).

У детей с болезнью Гоше изменения бедренных костей могут ошибочно трактоваться как болезнь Легг – Кальве – Пертеса, а острые костные кризы – как сепсис, остеомиелит (рис. 4) [6].

Тип 2 – острая нейронопатическая форма, манифестирует в виде разнообразной неврологической симптоматики. Признаки болезни могут появиться уже в перинатальном периоде, максимум в первые два года жизни. Продолжительность жизни этих детей не превышает 2–4 лет. Симптомы болезни включают гепатоспленомегалию, регресс психомоторного развития, спастический синдром, эпистотонус, парез глазодвигательных нервов, ларингоспазм, дисфагию, бульбарный паралич, клонико-тонические судороги.

Тип 3 – хроническая (или подострая) нейронопатическая форма, характеризуется ранним появлением гепатоспленомегалии, начиная с периода новорожденности. Неврологические симптомы появляются после 6–15 лет в виде миоклонии, тонико-клонических судорог, пареза зрения, снижения интеллекта, вплоть до развития деменции. Характерны мозжечковые нарушения. Продолжительность жизни составляет не более 30–40 лет.

В противоположность висцеральным поражениям, присутствующим при всех трех вариантах болезни Гоше, второй и третий варианты (нейронопатические) форми-

руются благодаря не только фагоцитозу, осуществляемому форменными элементами крови, но и неспособности разрушать и удалять глюкозилцерамид и образующийся нейротоксин глюкозилсфингозин, который образуется эндогенно в клетках ЦНС. Последующая нейрональная дисфункция передает клеткам апоптоза или другим запрограммированным клеткам смерти, реагирующим на команду «съешь меня», сигналы для активации астроглиальных или микроглиальных клеток. Отсюда следует, что поражение ЦНС при нейронопатических типах болезни Гоше является результатом первичной потери нейронов с последующими нейровоспалительными эффектами, в

то время как висцеральные поражения являются результатом первичного воспаления, инициированного и опосредованного макрофагами/воспалительными клетками. Это объясняет отсутствие эффективности заместительной ферментной терапии при втором и третьем типах болезни Гоше [1].

Патологическое накопление сфингомиелина в клетках моноцитарно-макрофагального ряда ретикулоэндотелиальной системы проявляется гепатоспленомегалией, интерстициальной болезнью легких, инфильтрацией костного мозга

Болезнь Ниманна – Пика описана в конце 1920 г. благодаря работам Albert Niemann and Ludwig Pick. Это гетерогенная группа аутосомно-рецессивных нарушений, проявляющихся накоплением липидов, общими клиническими признаками которых являются гепатоспленомегалия и отложение сфингомиелина в ретикулоэндотелиальных и паренхиматозных тканях, с вовлечением или без вовлечения ЦНС. В основе болезни лежит дефицит кислой сфингомиелиназы, ведущий к патологическому накоплению сфингомиелина в печени, селезенке, легких. Причиной дефицита кислой сфингомиелиназы являются мутации гена SMPD1. Патологическое накопление сфингомиелина в клетках моноцитарно-макрофагального ряда ретикулоэндотелиальной системы проявляется гепатоспленомегалией, интерстициальной болезнью легких, инфильтрацией костного мозга. Накопление сфингомиелина происходит еще внутриутробно, обнаруживается на 12-й нед. гестации. Биопсия печени у пациентов с болезнью Ниманна – Пика выявляет перипортальный и перичеллюлярный фиброз, окружающий афферированные Купферовские клетки, отложения сфингомиелина и инфильтрацию макрофагами. При средней степени изменений биоптата сфингомиелин аккумулируется только в Купферовских клетках, при тяжелых – в Купферовских клетках и гепатоцитах (рис. 5, 6, 7) [7].

Рисунок 5. Формирование микронодулярного цирроза у пациента с болезнью Ниманна – Пика

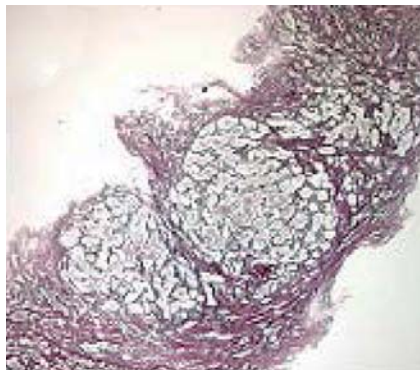


Рисунок 6. Перипортальный фиброз и скопления Купферовских клеток с аккумуляцией сфингомиелина у пациента с болезнью Ниманна – Пика [7]

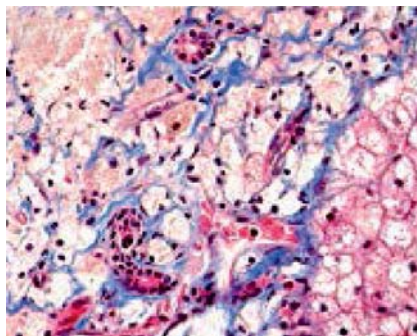
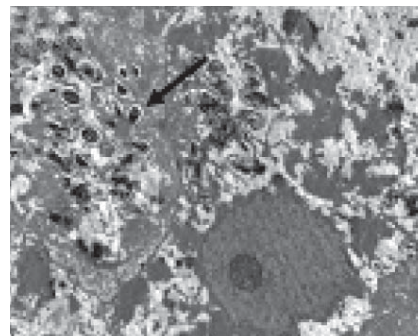


Рисунок 7. Электронная микроскопия. Аккумуляция сфингомиелина гепатоцитами (стрелка) у пациента с болезнью Ниманна – Пика [7]



В биоптате кожи накопление сфингомиелина отмечается в дермальных фибробластах, макрофагах, клетках сосудов (эндотелиальных, гладкомышечных и клетках Шванна).

В 1958 г. Crocker предложил классификацию болезни Ниманна – Пика. Тип А характеризуется тяжелым ранним поражением ЦНС и массивными висцеральными и церебральными отложениями сфингомиелина. Тип В имеет хроническое течение с поражением висцеральных органов, но без явного вовлечения ЦНС; тип С отличается подострым вовлечением ЦНС с медленным или средним прогрессированием, умеренными висцеральными отложениями. Наиболее изучены два варианта течения: тип А и В [8].

Тип А (инфантильная форма) имеет признаки быстро прогрессирующего нейродегенеративного заболевания и проявляется выраженной гепатоспленомегалией, прогрессирующими психомоторными нарушениями и фатальным исходом в первые годы жизни. Активность сфингомиелиназы при типе А составляет от 1 до 10% по сравнению с нормой [9]. **Тип В** характеризуется преимущественно висцеральными нарушениями с развитием гепатоспленомегалии, поражением легких. Пациенты могут доживать до подросткового и взрослого периода.

Промежуточный фенотип, названный тип А/В, может включать неврологические нарушения, умеренную задержку интеллектуального развития, изменения на глазном дне по типу «вишневой косточки» и висцеральные нарушения, характерные для типа В [8].

Клинический пример. Выписка из истории болезни ребенка Я. (больница им. З.А. Башляевой, 2014 г.). Девочка родилась 10.02.2013 от первой беременности, протекавшей на фоне нефропатии, маловодия. В третьем триместре беременности у матери отмечалась значительная прибавка массы (за всю беременность 24 кг). Роды срочные, масса ребенка при рождении 3 400,0 г, длина 50 см, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. С первых недель жизни у ребенка частый (до 15 раз в сутки) стул. Педиатром выявлена гепатомегалия, по поводу которой была обследована в больнице им. З.А. Башляевой, затем в ДГКБ №2 Святого Владимира. Диагноз не был установлен, высказано предположение о нали-

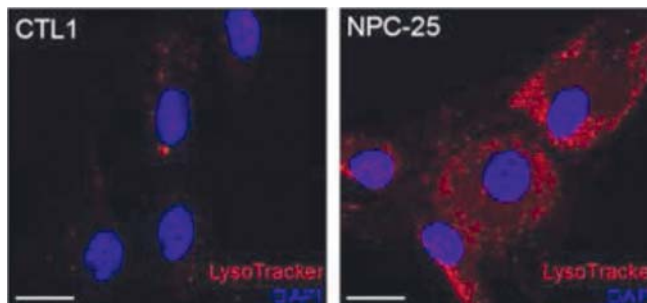
чии у ребенка врожденного неуточненного нарушения обмена. В возрасте 3,5 мес. была осмотрена д.м.н. С.И. Поляковой, назначена терапия Урсофальком и рекомендовано медико-генетическое обследование для исключения лизосомной болезни накопления. В возрасте 10 мес. впервые проведено обследование в НЦЗД (лаборатория молекулярно-генетической диагностики). Выявлено резкое снижение активности сфингомиелиназы в лейкоцитах (до 0,15 нМ/мг/ч при норме 0,56–3,24 нМ/мг/ч), и в экзоне 1 обнаружена вставка нуклеотидов с.143_144insGCTGGCGCTGGC и мутация с.739G>A в гетерозиготном состоянии, которые могут приводить к развитию болезни Ниманна – Пика, тип А. После обследования наблюдалась по месту жительства. В возрасте года поступила в 3-е инфекционное отделение больницы им. З.А. Башляевой с клиникой ОРИ, осложнившейся острой внебольничной очаговой пневмонией. При обследовании в отделении нижний край печени выступал за пределы реберной дуги на 8 см, селезенки – на 9 см. Девочка самостоятельно не сидит (только с поддержкой), не стоит, не ходит, контакт формальный, зрительное и слуховое сосредоточение непродолжительное, мелкая моторика развита достаточно. Произносит отдельные слоги, целенаправленное внимание привлекается на короткое время. Тазовые функции не сформированы.

До начала 90-х гг. XX в. болезнь Ниманна – Пика, тип С, диагностировалась очень редко.

Как правило, летальный исход при данном типе наступает в возрасте 10–25 лет, но продолжительность жизни колеблется от нескольких дней жизни до 60 лет и больше

В биохимическом анализе крови уровень АлАт составлял 148–409,2 ед/л, АсАт – 287–847 ед/л (норма не более 40 ед/л), щелочной фосфатазы – 847 ед/л (норма до 450 ед/л). УЗИ печени от 12.02.2014: печень резко увеличена, паренхима повышенной эхогенности, мелкоочаговая диффузная неоднородность.

Рисунок 8. Накопление фибробластами незэтерифицированного холестерина при болезни Ниманна – Пика, тип С1 (справа). Слева фибробласты кожи здорового человека [10]



В отделении проведено успешное лечение пневмонии, девочка выписана домой с диагнозом «ОРВИ, период реконвалесценции. Острая двусторонняя внебольничная очаговая пневмония средней тяжести. Болезнь Ниманна – Пика, тип А. Фиброз печени». В амбулаторных условиях рекомендован постоянный прием Урсофалька в дозе 75 мг х 2 раза в сутки. Наш клинический пример демонстрирует тяжелое течение болезни Ниманна – Пика, тип А. Данный вариант болезни имеет неблагоприятный прогноз. Обращаем внимание, что диагноз был подтвержден только после медико-генетического обследования и определения активности фермента сфингомиелиназы.

Тип С (третий тип болезни Ниманна – Пика) является совершенно другим заболеванием, в основе которого лежат мутации в генах NPC1 и NPC2 и нарушение транспорта холестерина. Ген NPC1 (Gene ID 4864) имеет очень широкий спектр мутаций, откуда нет возможности выявить четкую связь между уровнем мутации, клинической картиной, сроками манифестации болезни и тяжестью течения.

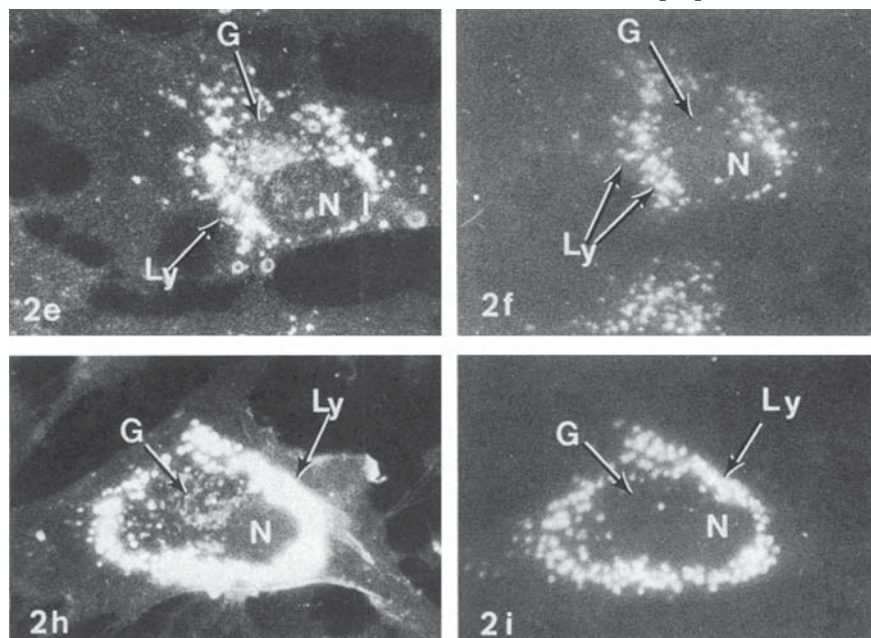
Болезнь может манифестировать с неонатального периода до 39 лет [10]. NPC1-ген кодирует трансмембранный протеин, участвующий в интрацеллюлярном транспорте холестерина. Мутации гена приводят к интрацеллюлярному накоплению незэтерифицированного холестерина в поздних эндосомальных/лизосомальных структурах (рис. 8, 9), накоплению гликофинголипидов в тканях, в первую очередь нейрональной. Итогом таких нарушений является гепатоспленомегалия и неврологическая деградация, ведущие к раннему неблагоприятному исходу. Диагностика третьего типа представляет большие трудности в клиническом плане. Это связано с большим разбросом времени манифестации болезни: от раннего периода младенчества до взрослого; разнообразием клинической картины. N. Bergamin et al. предлагают строить классификацию болез-

ни Ниманна – Пика, тип С, на сроках манифестации неврологических симптомов: тяжелая инфантильная форма – в первые 2 года жизни, поздняя инфантильная форма – 3–5 лет жизни, ювенильная форма – от 5 до 16 лет, взрослая форма – старше 16 лет [11].

Болезнь Ниманна – Пика, тип С, ранее называлась ювенильной болезнью Ниманна – Пика, ювенильным дистоническим липидозом, атипичным церебральным липидозом, нейровисцеральной болезнью накопления с вертикальной супрануклеарной офтальмоплегией, de Neville, DAF-синдромом (включающий паралич зрения, атаксию и наличие аффецированных – «пенистых» – клеток в различных органах тканей), дистоническим липидозом взрослых, нейровисцеральным липидозом взрослых, гигантоклеточным гепатитом, лактозилцерамидозом.

До начала 90-х гг. XX в. болезнь Ниманна – Пика, тип С, диагностировалась очень редко. Как правило, летальный исход при данном типе наступает в возрасте 10–25 лет, но продолжительность жизни колеблется от нескольких дней жизни до 60 лет и больше [13]. Манифестации неврологических нарушений предшествуют признаки поражения печени, селезенки и – в меньшей степени – легких [14]. Частота болезни Ниманна – Пика, тип С, составляет 1/120 000 [15]. У 15% больных признаки системного заболевания могут отсутствовать или быть минимальными, что затрудняет постановку диагноза. В типичных случаях в список основных неврологических нарушений входят атаксия, дизартрия, дисфагия и прогрессирующая деменция, при этом практически всегда присутствует вертикальный паралич зрения. К другим достаточно общим симптомам относятся катаплексия (аффективная адинамия), судороги, дистония. У пациентов с поздней манифестацией болезни нередко возникают психические нарушения. Один из самых частых ранних признаков типа С – верти-

Рисунок 9. Накопление холестерина в аппарате Гольджи (G) и лизосомах (L) при болезни Ниманна – Пика, тип С. N – ядро фибробласта [12]



кальный паралич зрения – на ранних стадиях болезни нередко не выявляется. За исключением перинатального периода системные проявления болезни выражены незначительно, с возрастом имеется тенденция к уменьшению спленомегалии. Поражения легких встречаются лишь у небольшой части больных.

Золотым стандартом, позволяющим доказать наличие у пациента болезни накопления, является определение активности фермента, например, активности лизосомной кислой липазы в сухих пятнах высушенной крови на специальных диагностических фильтрах или активность кислой β -глюкоцереброзидазы в лейкоцитах периферической крови и культуре фибробластов

В перинатальном периоде возможно развитие водянки плода, пролонгированная неонатальная желтуха, обусловленная холестазом и появляющаяся в первые дни и недели жизни, прогрессирующая гепатоспленомегалия [13]. В подавляющем большинстве случаев желтуха спонтанно уходит к 2–4 мес. жизни, остается гепатоспленомегалия в течение весьма вариабельного периода до появления неврологической симптоматики. Примерно у 10% пациентов развивается печеночная недостаточность в первые 6 мес. жизни. У некоторых других пациентов, чаще имеющих мутацию в гене NPC2, могут быть тяжелые респираторные нарушения, сочетающиеся с гепатоспленомегалией и более тяжелым заболеванием печени, лежащие в основе фатального исхода. Гистологически у таких пациентов выявляется альвеолярный липопроteinоз. В раннем инфантильном периоде (2 мес. – 2 года) основным системным признаком болезни является изолированная гепатоспленомегалия. Первым признаком неврологических нарушений является задержка моторного развития, которая появляется с 8–9 мес. жизни и становится явной в возрасте 1–2 лет. У пациентов отмечается прогрессирующая утрата моторных навыков, прогрессирующее снижение умственного развития. Многие из этих детей никогда не начинают ходить. Нередким признаком является интенсивный тремор, супрануклеарный паралич зрения (который, как правило, не распознается), редко отмечаются судороги. Магнитно-резонансная томография выявляет признаки лейкодистрофии и церебральной атрофии. Продолжительность жизни редко превышает 5 лет.

В позднем инфантильном периоде (2 года – 6 лет) у многих пациентов первыми признаками болезни являются гепатоспленомегалия или изолированная спленомегалия. Признаками неврологических нарушений являются задержка развития речи, нарушение походки, дети часто падают, неуклюжи, что связано с развитием атаксии. Паралич зрения есть, но не распознается на ранней стадии. Возможно снижение слуха. Достаточно частым симптомом и первым признаком манифестации болезни может быть катаплексия. Ухудшается моторика, становится явной задержка умственного развития. У большой

части пациентов развиваются судороги, которые могут быть парциальными, генерализованными или смешанными. В большинстве случаев дети отвечают на стандартное лечение противосудорожными средствами, но могут быть и случаи рефрактерности. Параллельно с прогрессированием атаксии развиваются дисфагия, дизартрия и деменция. На поздних стадиях у пациентов развиваются спастичность, прогрессирующее нарушение речи. Большинству требуется гастростомия. При этой форме заболевания фатальный исход наступает на 7–12-й год жизни.

В возрасте 6–15 лет развивается классическая форма болезни Ниманна – Пика, тип C, с неврологическим дебютом, которая является самой частой. Умеренная спленомегалия или гепатоспленомегалия выявляется намного раньше неврологических симптомов, практически может отмечаться начиная с неонатального периода. Школьные проблемы выступают на первый план и характеризуются нарушением письма и внимания. Часто первым признаком заболевания может быть вертикальный паралич зрения, который появляется в разные сроки. Ребенок становится неуклюжим, демонстрирует нарастающую неспособность к обучению. Другой типичный общий симптом – катаплексия, которая индуцируется смехом, может быть с нарколепсией или без нее. Появляется явная атаксия с частыми падениями, трудностями при беге, развиваются дизартрия и дисфагия. Около половины детей реализуют судороги различной степени выраженности и тяжести. На более поздних стадиях болезни пациенты перестают говорить, появляются пирамидальные признаки и спастичность, проблемы с глотанием, которые требуют гастростомии. Пациенты живут до 30 лет, иногда больше [13].

На сегодняшний день имеется обширная доказательная база, позволяющая рекомендовать рекомбинантную лизосомную липазу, получившую название Себелипаза альфа в качестве патогенетической заместительной ферментной терапии при дефиците лизосомной кислой липазы

Диагностика и лечение. Хотя термин *золотой стандарт* используется очень часто при оценке диагностических методов исследования, именно для диагностики лизосомных болезней накопления его использование весьма оправданно. Золотым стандартом, позволяющим доказать наличие у пациента болезни накопления, является определение активности фермента, например, активности лизосомной кислой липазы в сухих пятнах высушенной крови на специальных диагностических фильтрах или активность кислой β -глюкоцереброзидазы в лейкоцитах периферической крови и культуре фибробластов. В частности, у пациентов с болезнью Гоше активность кислой β -глюкоцереброзидазы не превышает 5–25% от нормального уровня [2, 5]. На втором месте по доказательности стоит генетическое исследование, на

третьем – характерная клиническая картина и выявление аффицированных клеток при проведении гистологических исследований, пункции [4].

Заместительная энзимная (ферментная) терапия лизосомных болезней накопления липидов стала использоваться относительно недавно. Прототипом для энзимной терапии лизосомных болезней накопления является болезнь Гоше. Используя маннозо-рецепторы макрофагов для проникновения энзимов в лизосомы, созданы 3 рекомбинантных фермента для терапии болезни Гоше. Два из них – имиглюцераза (Genzyme/Sanofi) и велаглюцераза альфа (Shire HGT) давно используются для терапии болезни Гоше 1-го типа. Третий фермент – талиглюцераза альфа (Protalix/Pfizer) используется у пациентов старше 18 лет в США с 3 мая 2012 г. С 2002 г. начато использование синтетического аналога β -глюкоцереброзидазы миглуста-та или Zavesca (Actelion Corp), с января 2015 г. – синтетического аналога Eliglustat (Genzyme/Sanofi).

Заместительная терапия дефицита лизосомной кислой липазы до последнего времени была невозможной. В 2013 г. впервые опубликованы сведения об эффективности использования рекомбинантной человеческой лизосомной кислой липазы у детей с ДЛКЛ [19]. На сегодняшний день имеется обширная доказательная база, позволяющая рекомендовать рекомбинантную лизосомную липазу, получившую название Себелипаза альфа в качестве патогенетической заместительной ферментной

терапии при дефиците лизосомной кислой липазы [20, 21]. В течение 52 нед. на фоне внутривенного введения Капута происходило снижение АлАт и АсАт на 58 и 40% соответственно, липопротеинов низкой плотности, общего холестерина, триглицеридов – на 60, 39 и 36% соответственно. Уровень липопротеинов высокой плотности повышался на 29%, объем печени и объем жировой ткани печени уменьшались на 12 и 55% [21]. На 20-й нед. использования Капута отмечалась нормализация АлАт у 31% больных, АсАт – у 42% [20].

Анализ клинической картины наиболее изученных лизосомных болезней накопления липидов у детей показывает, что использование достоверных методов диагностики (определение активности ферментов и генетическое исследование) в совокупности с оценкой симптомов болезни и учетом возраста их появления позволяет установить диагноз на ранних этапах манифестации болезни и назначить заместительную энзимную терапию, улучшающую качество жизни ребенка и позволяющую отдалить неблагоприятный исход болезни. Для широкого внедрения в клиническую практику современной заместительной энзимной терапии необходимо решить много вопросов: определить источники финансирования лечения детей с орфанными заболеваниями, определить четкие показания и противопоказания для заместительной терапии, разработать ранние прогностические критерии развития и течения болезни.



ЛИТЕРАТУРА

- Grabowski GA. Gaucher disease and other storage disorders. *Hematology*, 2012, December 8, 2012, 2012, 1: 13-18.
- Linari S, Castaman G. Clinical manifestations and management of Gaucher disease. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*, 2015, 12(2): 157-164.
- Huang WJ, Xhang X, Chen WW. Gaucher disease: a lysosomal neurodegenerative disorder. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19: 1219-1226.
- Dandana A, Khelifa SB, Chahed H, Miled A, Salima Ferchichi S. Gaucher Disease: Clinical, Biological and Therapeutic Aspects. *Pathobiology*, 2016, 83: 13-23.
- Baris HN, Cohen JJ, MB and Mistry PK. Gaucher Disease: The Metabolic Defect, Pathophysiology, Phenotypes and Natural History. *Pediatr Endocrinol Rev*, 2014 September, 12(01): 72-81.
- Simpson WL, Hermann G, Balwani M. Imaging of Gaucher disease. *World J Radiol*, 2014 September 28, 6(9): 657-668.
- Thurberg BL, Wasserstein MP, Schiano T, O'Brien F et al. Liver and Skin Histopathology in Adults with Acid Sphingomyelinase Deficiency (Niemann-Pick Disease Type B). *Am J Surg Pathol*, 2012 August, 36(8): 1234-1246.
- Desnick JP, Kim J, He X et al. Identification and Characterization of Eight Novel SMPD1 Mutations Causing Types A and B Niemann-Pick Disease. *Mol Med*, 2010 July-August, 16(7-8): 316-321.
- Mukherjee SM, Pandey M, Kapoor S and Priva TP. Infant with Type A Niemann Pick Disease and Undetectable Niemann Pick Cells in Bone Marrow. *Indian Pediatrics*, 2012 June 16, 49: 490-492.
- Rodriguez-Gil JL, Larson DM, Wassif CA et al. A somatic cell defect is associated with the onset of neurological symptoms in a lysosomal storage disease. *Mol Genet Metab*, 2013, 110(0): 188-190.
- Bergamin N, Dardis A, Beltrami A et al. A human neuronal model of Niemann Pick C disease developed from stem cells isolated from patient's skin. *Orphanet J Rare Dis*, 2013 Feb 21, 8: 34.
- Blanchette-Mackie J, Dwyer NK, Amende LM et al. Type-C Niemann-Pick disease: Low density lipoprotein uptake is associated with premature cholesterol accumulation in the Golgi complex and excessive cholesterol storage in lysosomes. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1988 November, 85: 8022-8026.
- Vanier MT. Niemann-Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis*, 2010, Jun 3, 5: 16. doi: 10.1186/1750-1172-5-16. Review.
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Ниманна – Пика тип C (ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии» Минздрава России (П.В. Новиков, А.Н. Семячкина, В.Ю. Воинова) и Медико-генетического научного центра РАМН (Е.Ю. Захарова). М., 2013. 35 с.
- Abela L, Plecko B, Palla A, Burda P et al. Early co-occurrence of a neurologic-psychiatric disease pattern in Niemann-Pick type C disease: a retrospective Swiss cohort study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2014, 9: 176.
- Santillán-Hernández Y, Almanza-Miranda E, Xin W et al. Novel LIPA mutations in Mexican siblings with lysosomal acid lipase deficiency. *World J Gastroenterol*, 2015, January 21, 21(3): 1001-1008.
- Bernstein DL, Hülkova H, Bialer MG, Robert J, Desnick RJ. Cholesteryl ester storage disease: Review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. *Journal of Hepatology*, 2013, 58: 1230-1243.
- Burton BK, Deegan PB, Enns GM, Guardamagna O et al. Clinical Features of Lysosomal Acid Lipase Deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*, 2015 Dec, 61(6): 619-25.
- Balwani M, Breen C, Enns GM et al. Clinical Effect and Safety Profile of Recombinant Human Lysosomal Acid Lipase in Patients with Cholesteryl Ester Storage Disease. *Hepatology*, 2013 September, 58(3): 950-957.
- Burton BK, Balwani M, Feillet F et al. A Phase 3 Trial of Sebelipase Alfa in Lysosomal Acid Lipase Deficiency. *N Engl J Med*, 2015 Sep 10, 373(11): 1010-20.
- Valayannopoulos V, Malinova V, Honzik T et al. Sebelipase alfa over 52 weeks reduces serum transaminases, liver volume and improves serum lipids in patients with lysosomal acid lipase deficiency. *J Hepatol*, 2014 November, 61(5): 1135-1142.