

Н. И. ЯКИМОВИЧ, А. В. СУКАЛО

**НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ
ОБМЕНА ЛИПИДОВ**

Минск БГМУ 2016

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
1-я КАФЕДРА ДЕТСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

Н. И. ЯКИМОВИЧ, А. В. СУКАЛО

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ЛИПИДОВ

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2016

УДК 616.153.915-056.7-053.2 (075.8)

ББК 57.3 я73

Я45

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 18.02.2015 г., протокол № 6

Р е ц е н з е н т ы: канд. мед. наук, доц., зав. лаб. клинической неонатологии, реабилитации новорожденных и детей 1-го года жизни Республиканского научно-практического центра «Мать и дитя» Т. В. Гнедько; д-р мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней и детских инфекций Белорусской медицинской академии последипломного образования А. И. Ключарева

Якимович, Н. И.

Я45 Наследственные нарушения обмена липидов : учеб.-метод. пособие / Н. И. Якимович, А. В. Сукало. – Минск : БГМУ, 2016. – 24 с.

ISBN 978-985-567-569-4.

Представлены современные подходы к классификации и диагностике наследственных нарушений обмена липидов. Рассмотрены современные возможности терапии детей с данной патологией.

Предназначено для субординаторов 6-го курса педиатрического факультета.

УДК 616.153.915-056.7-053.2 (075.8)

ББК 57.3 я73

ISBN 978-985-567-569-4

© Якимович Н. И., Сукало А. В., 2016

© УО «Белорусский государственный медицинский университет, 2016

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БГ — болезнь Гоше
ГЛП — гиперлипопротеидемия
ГХС — гиперхолестеринемия
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ЛПВП — [липопротеиды](#) высокой [плотности](#)
ЛПНП — липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности
ЛППП — липопротеиды промежуточной плотности
ТГ — триглицериды
ХМ — хиломикроны
ХС — холестерин
ЦНС — центральная нервная система

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Тема занятия: «Наследственные нарушения обмена углеводов, липидов и аминокислот». Тема рассматривается в рамках дисциплины «Грудное детство» для студентов 6-го курса педиатрического факультета.

Общее время занятия: 6 часов.

Изучение темы важно для подготовки квалифицированного врача-педиатра, так как врожденные нарушения обмена липидов — тяжелая патология детского возраста, требующая своевременного проведения дифференциальной диагностики, назначения адекватного лечения, последующего наблюдения и координации работы между педиатрами, генетиками и врачами других специальностей.

Цель занятия: ознакомиться с основными наследственными дефектами обмена липидов; выделить ведущие симптомы при нарушениях липидного обмена; научиться составлять план обследования и лечения, ознакомиться с методами ранней диагностики данной патологии, принципами скринингового обследования новорожденных, медико-генетического консультирования.

Задачи занятия. Студенты должны изучить:

- 1) обмен липидов в норме, липидограмму здорового ребенка;
- 2) этиологию, патогенез, тип наследования липидозов;
- 3) клинику, диагностику и лечение:
 - наследственных гиперхолестеринемий;
 - БГ;
 - болезни Нимана–Пика;
 - амавротической идиотии (болезни Тея–Сакса);
- 4) перечень заболеваний, с которыми необходимо провести дифференциальную диагностику;

- 5) принципы диетотерапии и медикаментозной терапии при этих заболеваниях (противосудорожные; витаминотерапия);
- б) показания к направлению в медико-генетический центр;
- 7) прогноз и профилактику наследственных нарушений обмена.

Требования к исходному уровню знаний. Для полного освоения темы необходимо повторить следующий материал:

- из биохимии: обмен липидов, аминокислот;
- пропедевтики детских болезней: особенности осмотра, сбора анамнеза, перкуссии, пальпации и аускультации у детей;
- фармакологии: фармакокинетика и фармакодинамика витаминов, противосудорожных средств и др.

Контрольные вопросы из смежных дисциплин:

1. Нервно-психическое и моторное развитие детей первого года жизни.
2. Физическое развитие детей первого года жизни.
3. Правила вскармливания детей первого года жизни.
4. Биохимические показатели крови в норме.
6. Классификация, структура, свойства и обмен липидов (ХС, ТГ, липопротеидов низкой и высокой плотности).

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Этиология, патогенез, тип наследования липидозов.
2. Клиника, диагностика и лечение:
 - наследственных гиперхолестеринемий;
 - БГ;
 - болезни Нимана–Пика
 - амавротической идиотии (болезни Тея–Сакса).

КЛАССИФИКАЦИЯ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

Значение липидов в организме велико. Они составляют основу центральной нервной системы, образуют липидную матрицу клеточных мембран и органелл клеток, играют значительную роль в энергетическом обмене. Некоторые липиды представляют собой сложные ферментные комплексы, принимающие участие в иммунных реакциях, пищеварении, свертывании крови (табл. 1). С ними тесно связано увеличение частоты сердечно-сосудистых заболеваний, что и привлекло внимание врачей к особенностям липидного обмена. В основе таких остро развивающихся патологических состояний, как инфаркт миокарда, мозговой инсульт, внезапная смерть в большинстве случаев лежат атеросклеротические поражения артерий сердца и мозга.

Диагностике и лечению дислипидопротеидемий в последнее время уделяют большое внимание. Дислипидопротеидемии — один из главных факторов риска развития многих заболеваний, в первую очередь — атеросклероза.

Биохимическая характеристика липопротеидов человека

Свойства	ХМ	ЛПОНП	ЛППП	ЛПНП	ЛПВП
Размер частиц, нм	75–120	40–70	25–35	22–28	5–12
Плотность, г/см	< 0,98	0,98–1,006	1,006–1,019	1,019–1,063	1,063–1,210
Подвижность при электрофорезе в агарозном геле	Остаются на старте	Пре-β	Медленная пре-β	β	α
Состав, %:					
ХС	3–7	20–30	30–50	51–58	18–25
ТГ	8–95	50–65	30–40	4–10	3–7
Фосфолипиды	3–6	15–20	20–25	18–24	24–32
Белок	1–2	6–10	10–15	18–22	45–55
Апопротеины	B48, AI, AII, AIV, CI, CIII, E	B100, CI, CII, CIII, E	B100, E	B100	AI, AII, AIV, CI, CIII, E
Место образования или источник	Тонкая кишка, липиды пищи	Печень, тонкая кишка	ЛПОНП	ЛПОНП, ЛППП	Печень, тонкая кишка
Атерогенность	Не доказана	Не доказана	Весьма вероятна	Доказана	Антиатерогенные вещества

Выделяют ряд семейных гиперлипидемий, которые характеризуются различным соотношением содержания ХС, его фракций и ТГ (табл. 2). На основании метаанализа популяционных исследований и распределения уровней ХС, ТГ, ЛПНП и ЛПОНП Фридериксоном в 1970 г. была предложена классификация дислипидемий. В последующем она была уточнена, переработана и с 1973 г., по рекомендации ВОЗ, широко используется для идентификации выявленных нарушений липидного обмена не только у взрослых, но и у детей.

Таблица 2

Классификация гиперлипидемий, принятая ВОЗ

Тип	ХМ	ЛПОНП	ЛПНП	ХС	ТГ	Нарушения липопротеидов	Клинические признаки
I	↑	Норма	Норма	Норма	↑↑	Избыток ХМ	Абдоминальные боли. Гепатомегалия, ретинопатия. Ксантомы
IIA	–	Норма	↑↑	↑↑	Норма	Избыток ЛПНП	Ксантомы. Ранний атеросклероз
IIB	–	↑	↑	↑	↑	Избыток ЛПНП и ЛПОНП	Ксантомы, ксантелазмы, ранний атеросклероз
III	–	β-Липопротеиды		↑	↑	Избыток ремнантов ХМ и ЛППП	Ожирение, распространенный атеросклероз. Ксантомы
IV	–	↑	Норма	Норма	↑	Избыток ЛПОНП	Абдоминальные боли. Атеросклероз сосудов
V	↑	↑	Норма	Норма	↑↑	Избыток ХМ и ЛПОНП	Абдоминальные боли. Панкреонекроз. Ожирение

ГЛП I типа обусловлена нарушением лизиса ХМ (основная транспортная форма пищевых ТГ, всосавшихся в кишечнике, (90,0 %) и ХС (10,0 %) в капиллярах жировой ткани и мышцах в результате отсутствия и/или дефицита липопротеидлипазы либо генетического дефекта апопротеида, связанного аутосомно-рецессивным типом наследования. Диагностируется данный тип ГЛП у детей на основании снижения уровня липопротеидлипазы, выраженной гипертриглицеридемии с коликами в верхних отделах живота, гепатолиенальным синдромом, панкреатитом. Сыворотка крови *ad oculus* (взятая натощак) имеет молочно-мутный цвет за счет значительного увеличения ТГ. ГЛП I типа встречается довольно редко (1 : 10 000). Риск атеросклероза не выше, чем в популяции.

Наиболее часто встречаемой среди детей и подростков и хорошо изученной является *ГЛП IIА типа*, возникающая вследствие замедления распада ЛПНП (транспортная форма, доставляющая ХС к органам и тканям), в результате чего происходит замедление элиминации ХС. Маркером данного нарушения является патология рецепторного аппарата ЛПНП, расположенного на поверхности цитоплазматической мембраны клеток. Биохимически нарушение проявляется повышением уровня ЛПНП и ХС, а клинически — ксантомами, преждевременным развитием ИБС и атеросклероза. Во многих странах установлено несколько разновидностей изменений гена, кодирующего синтез рецептора для ЛПНП:

а) так называемые нулевые аллели, когда полностью не синтезируется рецепторный белок, т. е. нет ЛПНП-рецептора;

б) синтезируется дефектный белок, имеющий замедленный транспорт к мембране клеток и разрушающийся преждевременно в эндоплазматическом ретикулуме клетки;

в) синтезируется рецептор к ЛПНП с пониженной способностью связывать ЛПНП;

г) образуется дефектный рецептор, в последующем препятствующий поступлению внутрь клетки связанных ЛПНП;

д) образуется дефектный (укороченный) белок рецептора, при котором происходит ускоренная деградация самого рецептора.

К настоящему времени установлено более 300 мутаций гена, кодирующего синтез рецептора ЛПНП.

Если к ГЛП IIА типа присоединяется триглицеридемия, то это свидетельствует о развитии *ГЛП IIБ типа*. Причина такого присоединения неизвестна. Клинически она схожа с вышеописанным IIА типом ГЛП, но при этом нередко отмечается непереносимость глюкозы.

Семейная *ГЛП III типа* характеризуется аутосомно-рецессивным или доминантным типом наследования, наличием в плазме повышенного уровня ХС, ТГ, ЛПОНП вследствие замедленного распада аномальных ЛПНП. Как полагают, дефект сопряжен с мутацией не только апопротеида В, но и апопротеида Е, входящего в состав белковой структуры липопротеидов очень низкой и промежуточной плотности, являющихся ведущей транспортной

формой эндогенных ТГ. Одним из «опознавательных знаков» данной липопротеидемии является лабильность показателей ХС и ТГ плазмы крови при ограничении углеводов в пищевом рационе. Частыми спутниками этой патологии являются ожирение, сахарный диабет, подагра. Заболевание проявляется довольно рано, ещё в подростковом возрасте, и сопровождается ксантомами в области ягодиц, в складках суставов, ладоней, отложением липидов в интима периферических и коронарных сосудов.

Семейная *ГЛП IV типа*, как и ее гетерозиготная форма, характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования и довольно высокой частотой встречаемости — 1 : 100, гомозиготы не обнаружены. Она характеризуется умеренно высоким (10–15 ммоль/л) содержанием ТГ и избытком ЛПОНП на фоне нормальных или слегка повышенных значений ХС, сравнительно легко диагностируется, так как является спутником ожирения и инсулинорезистентности. Сопровождается ГЛП IV типа гиперинсулинизмом, а избыточное потребление углеводов приводит к усиленному синтезу эндогенных ТГ в печени. Данная гиперлипидемия является основой формирования метаболического синдрома и нередко сопровождается гиперурикемией, ранним атеросклерозом, ксантоматозом, панкреатитом, артериальной гипертензией, а в последующем и сахарным диабетом 2-го типа.

ГЛП V типа, как недавно установлено, возникает вследствие дефицита апопротеина класса СII, входящего в состав ХМ. Она практически не встречается в детской и подростковой популяции. В отличие от I типа, ей сопутствуют сахарный диабет, подагра, артериальная гипертензия. Риск развития атеросклероза при этом не выше, чем в общей популяции. ГЛП V типа носит семейный характер, имеет аутосомный тип наследования.

Таким образом, *ГЛП I типа обусловлены хиломикронемией, II типа — увеличением концентрации ЛПНП, III типа — увеличением содержания ЛПОНП, IV типа — гипертриглицеридемией.*

Выявленные к настоящему времени дефекты на генетическом уровне при ГХС включают 4 вида данной патологии (табл. 3), что по предложению Голдштейна и Браун названо «холестериновым квартетом». Как видно из данной таблицы, моногенно обусловленные формы гиперхолестеринемии реализуются через нарушение функции ЛПНП-рецептора.

Описанные моногенные формы ГЛП должны привлекать внимание клиницистов, так как для них характерно:

- раннее начало;
- сочетание с ожирением, гиперинсулинизмом;
- клинические проявления в виде ксантоматоза;
- отягощенная наследственность по раннему развитию атеросклероза.

Липидозы — группа заболеваний, характеризующихся нарушением липидного обмена и имеющих преимущественно наследственную природу. Большинство липидозов относится к болезням накопления, сопровождающимся отложением аномально больших количеств нерасщепленных продуктов жирового обмена в различных органах и тканях, что приводит к значи-

тельному нарушению их функции. В основе липидозов лежит полная или частичная недостаточность лизосомальных ферментов, участвующих в обмене липидов, которая обусловлена наследственным дефектом соответствующего гена. Большинство липидозов наследуется по аутосомно-рецессивному типу, исключение составляет болезнь Фабри, которая наследуется по X-сцепленному рецессивному типу.

Таблица 3

Моногенные формы заболевания, обуславливающие повышение уровня ЛПНП и развитие преждевременных форм атеросклероза (Goldstein, Brown, 2001)

Патология	Частота в популяции	ЛПНП, ммоль/л	Результат генной мутации	Механизм снижения функции рецептора ЛПНП
Семейная ГХС: гетерозиготы гомозиготы	1 : 500 1 : 1 000 000	7,5 16,5	Рецептор ЛПНП	Нефункционалирующие рецепторы
Семейный лиганд дефектный Апо В-100: гетерозиготы гомозиготы	1 : 1000 1 : 1 000 000	6,7 8,0	Апо В-100	Снижение связывания ЛПНП-рецепторами
Аутосомно-рецессивная ГХС	< 1 : 1 000 000	11,7	Аутосомно-рецессивная ГХС	? (нарушение локализации рецептора в печени)
Ситостеролемия	< 1 : 1 000 000	2,5–15,0 (в зависимости от диеты)	A8C G5 и/или A8C G8	Подавление генов транскрипции рецепторов

Липидозы включают липопротеинемии, связанные с нарушением обмена липопротеидов, и гликолипидозы, обусловленные нарушением обмена гликолипидов.

В организме человека из гликолипидов наиболее распространены сфингогликолипиды, поэтому заболевания, связанные с нарушением их обмена (сфингогликолипидозы), составляют основную часть гликолипидозов. Для обозначения гликолипидозов используют термин «липидозы».

К липидозам относятся ганглиозидозы — GM1-ганглиозидоз (тип I, II, III), GM2-ганглиозидоз (тип I, II, ювенильный, хронический); болезнь Ниманна–Пика; болезнь Гоше; болезнь Фабри; липогранулематоз Фарбера; болезнь Вулмена; болезнь I-клеток; псевдогурлевскую полидистрофию; метахроматическую лейкодистрофию; болезнь Краббе.

БОЛЕЗНЬ ТЕЯ–САКСА

Болезнь Тея–Сакса (GM2-ганглиолипидоз, дефицит гексозами-нидазы или ранняя детская амавротическая идиотия) — это аутосомно-рецессивное генетическое заболевание, которое вызывает прогрессирующее ухудшение умственных и физических способностей ребенка. Первые признаки заболе-

вания обычно проявляются в возрасте примерно 6 месяцев. Расстройство, как правило, приводит к смерти больного в возрасте около 4 лет.

Болезнь названа в честь британского офтальмолога *Уоррена Тея* (он в 1881 г. первым описал красное пятно на сетчатке глаза) и американского невролога *Бернарда Сакса*, который работал в больнице Маунт Синай в Нью-Йорке (он описал клеточные изменения).

Эпидемиология. Исторически сложилось так, что еврейское население восточноевропейского происхождения (евреи ашкенази) имеют более высокую частоту заболеваемости болезнью Тея–Сакса и другими болезнями накопления липидов. Среди населения в целом носителем (гетерозиготой) является приблизительно 1 человек среди 300.

Классификация и симптомы. Болезнь Тея–Сакса классифицируется по разным формам в зависимости от времени возникновения неврологических симптомов. Форма заболевания отражает вариант мутации.

Детская форма болезни Тея–Сакса. На протяжении первых 6 месяцев после рождения дети развиваются нормально. Но после того, как нервные клетки накапливают ганглиозиды и таким образом растягиваются, наблюдается непрерывное ухудшение умственных и физических способностей больного. Ребенок становится слепой, глухой и не может глотать. Мышцы начинают атрофироваться, вследствие чего наступает паралич. Смерть обычно наступает в возрасте до 4 лет.

Подростковая форма болезни Тея–Сакса. Эта форма заболевания встречается крайне редко и обычно проявляет себя у детей в возрасте от 2 до 10 лет. У них развиваются когнитивно-моторные проблемы, проблемы с речью (дизартрия), глотанием (дисфагия), шаткость походки (атаксия), возникает спастичность. Пациенты с подростковой формой болезни обычно умирают в возрасте от 5 до 15 лет.

Взрослая форма болезни Тея–Сакса (англ. LOTS). Редкая форма расстройства, известная как взрослая, или поздняя, форма болезни Тея–Сакса, возникает у пациентов в возрасте от 20 до 30 лет. Она характеризуется нарушением походки и прогрессирующим ухудшением неврологических функций. Симптомами данной формы являются: проблемы с речью и глотанием, шаткость походки, спастичность, снижение когнитивных навыков, возникновения психических заболеваний, в частности шизофрении в виде психоза. LOTS, как правило, не имеет летального исхода.

Еще до 1980-х гг., когда стала известна молекулярная природа заболевания, взрослую и подростковую формы почти никогда не рассматривали как формы болезни Тея–Сакса. Болезнь, которая возникала в подростковом или взрослом возрасте, часто диагностировали как другие неврологические расстройства, например как атаксию Фридрейха.

Патофизиология. Болезнь Тея–Сакса возникает вследствие недостаточной активности фермента *гексозаминидазы А*, который катализирует биodeградацию определенного класса жирных кислот, известных как ганглиозиды. Гексозаминидаза А является жизненно необходимым гидролити-

ческим ферментом, который находится в лизосомах и разрушает липиды. Когда гексозаминидаза А перестает функционировать должным образом, липиды накапливаются в головном мозге и препятствуют нормальным биологическим процессам. Ганглиозиды производятся и биodeградируют быстро, в самом начале жизни, в то время, как развивается мозг. Больные и носители болезни Тея–Сакса могут быть определены путем сдачи относительно простого биохимического анализа крови, который определяет активность гексозаминидазы А.

Диагностика. В случаях, когда не используются молекулярные методы диагностики, только вишневое пятно макулы является характерной чертой и диагностическим признаком всех ганглиозидозов.

В отличие от некоторых других лизосомальных болезней накопления (например, БГ, Ниманна–Пика, Сандхоффа), гепатоспленомегалия не является характерным признаком болезни Тея–Сакса.

Методы диагностики болезни Тея–Сакса:

1. **Скрининг** осуществляется двумя возможными путями:

– *тест на определение носителя* — во время его проведения выявляют, является ли здоровый человек носителем одной копии мутации. Многие супружеские пары хотят пройти такой тест, поскольку они знают о наличии генетического заболевания у предков или членов их семьи;

– *пренатальное тестирование* — помогает определить, унаследовал ли плод две дефектные копии гена (по одной от каждого родителя).

2. **Исследование ферментативной активности** позволяет выявить тех людей, у которых понижен уровень гексозаминидазы А.

3. **Анализ мутаций.**

Профилактика. Стратегии профилактики (предупреждения) болезни:

– пренатальная диагностика;

– выбор партнера;

– предимплантанционная генетическая диагностика.

Лечение. В настоящее время нет эффективного лечения болезни Тея–Сакса. Даже при самом лучшем уходе дети с детской формой заболевания умирают в возрасте до 5 лет, а течение взрослой формы может быть только замедлено.

Генотерапия. Несколько вариантов генотерапии были изучены для лечения болезни Тея–Сакса и других лизосомных болезней накопления. Если дефектный ген может быть заменен через мозг, тогда теоретически болезнь может быть излечена. Однако исследователи, работающие в этой области, считают, что время, когда транспортировка гена в нейрон станет реальностью, наступит еще не скоро. Использование вирусного вектора, а именно активизация инфекции в качестве средства введения нового генетического материала в клетки, было предложено в качестве техники лечения генетических заболеваний в целом.

Метаболическая терапия для лечения поздней формы болезни Тея–Сакса включает лечение препаратами *OGT 918 (Zavesca)*.

БОЛЕЗНЬ НИМАННА–ПИКА

Болезнь Ниманна–Пика является лизосомной болезнью накопления, связана с дефицитом активности *сфингомиелиназы* и накоплением *сфингомиелина* в клетках ретикулоэндотелиальной системы. Болезнь впервые описана в 1914 г., когда немецкий педиатр Альберт Ниманн представил характерные клинические проявления заболевания, а в 1927 г. немецкий патологоанатом Людвиг Пик описал патоморфологические признаки и на их основании дифференцировал заболевание с БГ.

В 1961 г. Крокер разделил болезнь Ниманна–Пика на 4 клинические формы: А, В, С, D.

Эпидемиология. Частота заболевания составляет для типов А и В 1 случай на 100 000 новорожденных. Заболевание встречается во всех этнических группах, однако частота типа А выше среди евреев ашкенази (выходцев из Восточной Европы) и составляет 1 : 100.

Частота заболевания для типа С — 1 случай на 120 000 живых новорожденных. Болезнь, как правило, возникает спорадически у представителей любой этнической группы, хотя были обнаружены генетические изоляты с эпидемиологией выше средних показателей.

Этиология, патогенез. Болезнь Ниманна–Пика объединяет группу сфингомиелолипидозов, характеризующихся накоплением сфингомиелина в лизосомах мозга, печени, ретикулоэндотелиальной системе вследствие снижения активности фермента сфингомиелиназы с образованием фосфорилхолина и керамидных остатков.

Тип наследования — аутосомно-рецессивный.

Ген кислой сфингомиелиназы находится на хромосоме 11. Гены, ответственные за развитие болезни Ниманна–Пика типов А и В, расположены на аллельных участках хромосомы 11, картированы на 11q15.4-15.1 (описано большое количество мутаций). Ген, ответственный за развитие болезни Ниманна–Пика (типа С), картирован на 18q11.2, кодирует белок, который переносит через цитоплазматическую мембрану ХС и гликолипиды, поэтому при типе С накапливается не только сфингомиелин, но и ХС. В норме сфингомиелин содержится в мозге, печени, селезенке и почках.

Для заболевания характерны ранее начало, гепатоспленомегалия, мышечная гипертония, переходящая в гипотонию, задержка психомоторного развития.

Сейчас, когда понятна генетическая природа заболевания, расстройство классифицируется следующим образом:

– болезнь Ниманна–Пика, связанная с геном *SMPDI*, которая включает в себя типы А и В;

– болезнь Ниманна–Пика (тип С), которая включает в себя типы С1 и С2. Тип D возникает в результате мутации того же гена, что и тип С1.

Болезнь Ниманна–Пика (тип А). Болезнь Ниманна–Пика (тип А) (классическая инфантильная форма, острая нейропатическая форма) наблюдается

наиболее часто. Заболевание проявляется после рождения и характеризуется поражением внутренних органов и нервной системы. Уже в возрасте 3–5 месяцев отмечаются трудности кормления, гипотрофия, а в 5–6 месяцев выявляется гепатоспленомегалия.

Клиника:

1. *Внешний вид больного*: печень увеличивается раньше, чем селезенка. Дети истощены, характерны тонкие конечности и большой выступающий живот (рис. 1). Кожные покровы приобретают коричневатый оттенок. Иногда отмечаются небольшие или нодулярные ксантомы на коже. Увеличены лимфатические узлы. Отмечается гипотрофия различной степени вследствие снижения аппетита, за счет гепатоспленомегалии — вздутие и боли в животе.

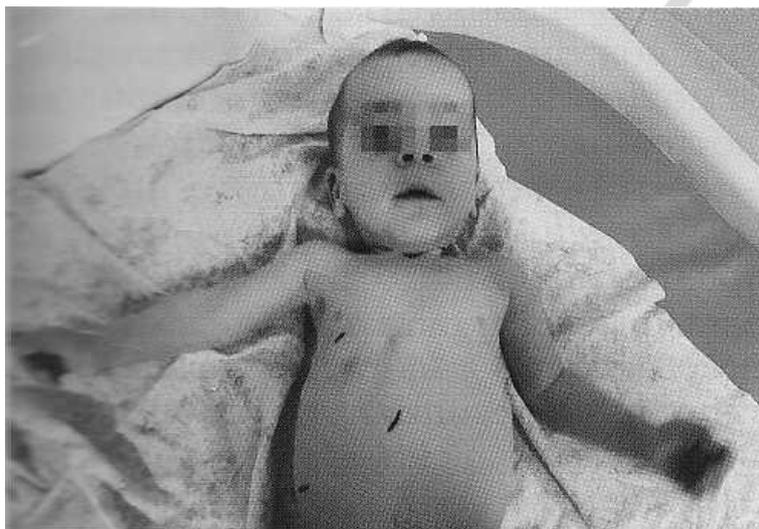


Рис. 1. Внешний вид пациента с болезнью Ниманна–Пика, тип А (пунктиром показаны размеры печени) (наблюдение А. М. Мамедьярова)

На фоне болезни может усугубиться течение рахита с появлением рахитических изменений в костях и суставах, образованием контрактур, повышенной потливостью (особенно ночью).

2. *Кровь*: следствием гепатоспленомегалии могут быть гипохромная анемия, тромбоцитопения.

В периферической крови, чаще в костном мозге, а также в печени, селезенке, почках, надпочечниках, лимфатических узлах и некоторых других органах обнаруживаются довольно крупные зернистые и вакуолизированные «пенистые» клетки (при микроскопии во всех органах обнаруживаются клетки, которые при фиксации спиртом выглядят «пенистыми» — клетки Ниманна–Пика). Они могут достигать значительной величины — 20–25 мкм, в некоторых случаях — 90 мкм. «Пенистость» клеток — это артефакт, вызванный растворением жироподобных субстанций, содержащихся в клетках.

3. *Костная система*: рентгенологически в костях обнаруживаются признаки остеопороза и остеомаляции.

4. *Органы дыхания*: частые респираторные заболевания в виде отитов, ринитов. Характерно развитие пневмоний различного генеза с выраженной

картиной дыхательной недостаточности. Рентгенологически — инфильтрация легких.

5. *Органы зрения и слуха*: у больных снижается острота зрения, затем наступают слепота и глухота. Описаны помутнение роговицы, коричневое прокрашивание передней капсулы хрусталика. У 20–30 % детей при осмотре глазного дна обнаруживается симптом «вишневой косточки» (рис. 2).



Рис. 2. Симптом «вишневой косточки» у 5-месячного пациента с болезнью Ниманна–Пика (наблюдение Н. А. Карагулян)

6. *ЦНС*: неврологическая симптоматика включает остановку общего развития, затем утрату моторных навыков. Теряется интерес к окружающему. Выявляются уменьшение болевой чувствительности, эпилептические припадки, снижение мышечного тонуса и угнетение сухожильных рефлексов, вплоть до их полного отсутствия.

Болезнь Ниманна–Пика (тип В). Болезнь Ниманна–Пика (тип В) — висцеральная форма без вовлечения нервной системы. Основные клинические проявления развиваются позже, чем при типе А. Спленомегалия появляется в возрасте 2–6 лет, позднее поражаются печень и легкие (больные подвержены частым инфекциям дыхательных путей). Симптоматика поражения ЦНС отсутствует, напротив, в ряде случаев отмечены высокие интеллектуальные способности. Продолжительность жизни не снижена.

Диагностические признаки болезни Ниманна–Пика (тип В):

- характерный внешний вид больного;
- гепатоспленомегалия;
- «пенистые» клетки в костном мозге, печени и селезенке;
- накопление сфингомиелина в ретикулоэндотелиальных клетках и клетках других органов;
- дефицит сфингомиелиназы в лейкоцитах и фибробластах кожи;
- «вишневая косточка» на глазном дне.

В пренатальной диагностике определяется уровень сфингомиелиназы в культуре амниотических фибробластов.

Дифференцировать диагноз необходимо:

- с GM2-ганглиозидозом, тип I;
- GM1-ганглиозидозом, тип I;
- болезнью Волмана;
- БГ;
- циррозом печени;
- болезнью Леттерера–Сиве;
- болезнью Ниманна–Пика (тип С).

Болезнь Ниманна–Пика (тип С). Болезнь Ниманна–Пика (тип С) является редким наследственным нейровисцеральным заболеванием. Это болезнь накопления липидов, которая характеризуется прогрессирующими, инвалидизирующими неврологическими расстройствами у большинства пациентов и преждевременной смертью.

Болезнь Ниманна–Пика (тип С) развивается в результате мутаций в каком-либо из двух генов: NPC1 локус 18q11-q12 (95 %) или NPC2 локус 14q24 (4 %). Мутации приводят к нарушению переработки и утилизации захваченного путем эндоцитоза ХС с последующим внутриклеточным накоплением незэстерифицированного ХС в органах и тканях, а также нарушению обмена гликофинголипидов.

Клинические проявления болезни характеризуются сочетанием системных и неврологических признаков, которые возникают в любом возрасте и прогрессируют различными темпами. В результате гетерогенности клинических проявлений диагностика данного типа заболевания затруднена: обычно клиническая картина выражается одним или несколькими неврологическими симптомами в детском возрасте, у пациентов с очень ранним началом — изолированными висцеральными проявлениями, кроме того, первые признаки могут развиваться в подростковом или даже взрослом возрасте.

Выделяют следующие клинические формы болезни:

– *неонатальная* (до 3 месяцев): мышечная гипотония, затяжная желтуха новорожденных, холестаза, гепатоспленомегалия;

– *ранняя младенческая* (от 3 месяцев до 2 лет): мозжечковые расстройства, задержка психомоторного развития, гепатоспленомегалия, мышечная гипотония;

– *поздняя младенческая* (2–6 лет): вертикальный надъядерный паралич взора, мышечная гипотония, дистония, судороги, утрата ранее приобретенных психомоторных навыков, снижение когнитивных функций, мозжечковые расстройства (атаксия, дизартрия, дисфагия), гепатоспленомегалия;

– *подростковая* (6–15 лет): вертикальный надъядерный паралич взора, дистония, судороги, снижение когнитивных функций, катаплексия, утрата ранее приобретенных психомоторных навыков, мозжечковые расстройства (атаксия, дизартрия, дисфагия), гепатоспленомегалия;

– *юношеская/взрослая* (старше 15 лет): дистония, судороги, гепатоспленомегалия, психические расстройства (психоз, депрессия, нарушения поведения, снижение когнитивных функций), вертикальный надъядерный пара-

лич взора, катаплексия, утрата ранее приобретенных психомоторных навыков, мозжечковые расстройства (атаксия, дизартрия, дисфагия).

Диагностические признаки:

- характерные висцеральные проявления (гепатоспленомегалия);
- неврологические симптомы (вертикальный надъядерный паралич взора, катаплексия, мозжечковые нарушения);
- положительный филиппиновый тест (накопление незетирифицированного ХС в фибробластах кожи);
- выявление мутаций в одном из двух генов (NPC1 или NPC2);

Для пренатальной диагностики проводят филиппиновый тест в культуре амниотических фибробластов у сибсов или генетический анализ. Алгоритм диагностики болезни Ниманна–Пика представлен в приложении.

Дифференциальный диагноз необходимо проводить:

- с GM2-ганглиозидозом, тип I;
- GM1-ганглиозидозом, тип I;
- болезнью Волмана;
- БГ;
- болезнью Ниманна–Пика, типы А и В;
- другими лизосомными болезнями накопления.

Лечение. Трансплантация костного мозга и печени у пациентов с болезнью Ниманна–Пика (тип В) оказалась неэффективной. Заместительная ферментотерапия также находится на стадии разработки. Отмечается незначительный эффект от симптоматической терапии. Симптоматическое лечение может частично уменьшить неврологические проявления и улучшить качество жизни пациентов. Расширяется клинический опыт применения миглустата (Завеска, Актелион Фармасьютикалз Лтд, Швейцария), который в настоящее время является единственным зарегистрированным специфическим препаратом для патогенетической терапии болезни Ниманна–Пика (тип С) у детей и взрослых.

Прогноз. Неблагоприятный при болезни Ниманна–Пика (тип А): очень редко дети доживают до 3-летнего возраста. Несколько более благоприятный прогноз при типе В, который протекает без поражения ЦНС. Без специфической терапии прогноз при типе С неблагоприятный. Все пациенты умирают преждевременно, хотя степень прогрессирования заболевания и средняя продолжительность жизни значительно различаются. Большинство пациентов умирает в возрасте между 10 и 25 годами. Как правило, у пациентов с ранним началом неврологических проявлений заболевание прогрессирует быстрее и смерть наступает раньше.

БОЛЕЗНЬ ГОШЕ

Болезнь Гоше (МКБ–10 E.75.2), или глюкозилцерамидный липидоз, — генетическое заболевание, обусловленное дефектом лизосомного фермента β -D-глюкозидазы. Впервые данное заболевание описал Ф. Ч. Гоше в 1882 г.

Эпидемиология. Частота встречаемости в общей популяции составляет 1 : 40 000–70 000. Среди евреев-ашкинази она самая высокая — 1 : 450.

Тип наследования — аутосомно-рецессивный.

Этиология, патогенез. Ген β -глюкоцереброзидазы картирован на хромосоме 1q21. Описано около 300 различных мутаций, приводящих к дефекту фермента (снижению его стабильности или активности). Фермент β -D-глюкозидаза находится внутри лизосом и отвечает за расщепление сложного липида — глюкоцереброзида — на глюкозу и церамид. Недостаточная активность лизосомной β -D-глюкозидазы приводит к накоплению глюкоцереброзида в макрофагах. «Нагруженные» липидами клетки, называемые клетками Гоше (рис. 3), являются патологическим субстратом болезни. Инfiltrация клетками Гоше различных органов и тканей, в которых присутствуют макрофаги, объясняет мультисистемный характер болезни.

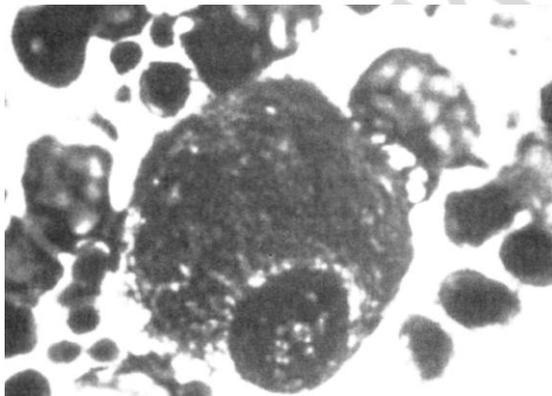


Рис. 3. Клетка Гоше — «нагруженный» липидами макрофаг

Клиника. В зависимости от клинического течения выделяют 3 типа БГ.

I тип БГ — ненеуропатический (более 90 % всех случаев болезни); манифестация возможна в любом возрасте. Течение — хроническое, прогрессирующее.

Клинические проявления со стороны органов и систем:

1. **Система кроветворения:** спленомегалия, множественные экхимозы на коже, геморрагическая сыпь, носовые кровотечения, кровоточивость десен.
2. **Гепатобилиарная система:** гепатомегалия, редко — цирроз печени.
3. **Костная система:** задержка роста, патологические переломы, костные боли (костные кризы), нарушение подвижности в суставах.
4. **Органы дыхания:** частые респираторные инфекции, редко — легочная гипертензия.
5. **Репродуктивная система:** задержка полового развития.
6. **Нервная система:** утомляемость, слабость.

II тип БГ — инфальтивный или острый нейронопатический; манифестация — в первые 6 месяцев жизни (рис. 4). Течение — быстро прогрессирующее.



Рис. 4. Девочка, 11 месяцев, болезнь Гоше, тип II (наблюдение О. С. Гундобиной)

Клинические проявления со стороны органов и систем:

1. **ЦНС:** дисфагия, ларингоспазм, тризм, глазодвигательные нарушения, прогрессирующая спастичность с ретракцией шеи, гиперрефлексия, положительный симптом Бабинского и другие патологические симптомы, мышечная гипотония, задержка и регресс психомоторного развития с потерей ранее приобретенных навыков, тонико-клонические приступы, резистентные к противосудорожной терапии.

2. **Органы дыхания:** апноэ, аспирационная пневмония.

3. **Система кроветворения:** за счет разрушения тромбоцитов и других форменных элементов крови, а также накопления клеток Гоше развивается спленомегалия.

4. **Гепатобилиарная система:** гепатомегалия.

III тип БГ — подострый нейронопатический; манифестация регистрируется в раннем детстве (рис. 5, 6) или на втором десятилетии жизни (1 месяц – 15 лет). Течение — медленно прогрессирующее.



Рис. 5. Мальчик, 3 года, болезнь Гоше, тип III (наблюдение О. С. Гундобиной)



Рис. 6. Девочка, 7 лет, болезнь Гоше, тип III (наблюдение О. С. Гундобиной)

Клинические проявления:

1. *ЦНС*: парез глазодвигательных мышц, миоклонии, генерализованные тонико-клонические судороги; по мере прогрессирования болезни — деменция, атаксия, спастичность.

2. *Система кроветворения*: за счет накопления клеток Гоше и разрушения тромбоцитов и других форменных элементов крови развивается спленомегалия.

3. *Гепатобилиарная система*: гепатомегалия.

Диагностика. Специфическая диагностика БГ подразумевает измерение активности β -D-глюкозидазы в лейкоцитах и хитотриазидазы в сыворотке крови, а также молекулярно-генетический анализ.

Диагностика:

1. *Клинический анализ крови*: тромбоцитопения, лейкопения, панцитопения, нормоцитарная анемия; на фоне костных кризов — лейкоцитоз, увеличение СОЭ.

2. *Биохимический анализ крови*: снижение уровня ХС, железа; повышение уровня ферритина.

3. *Пунктат костного мозга*: инфильтрация клетками Гоше.

4. *УЗИ органов брюшной полости*: гепатоспленомегалия, диффузная мелкоочаговая неоднородность, гиперэхогенность паренхимы печени и селезенки, очаги ишемии и фиброза как с повышенной, так и с пониженной интенсивностью сигнала, портальная гипертензия.

5. *Рентгенограммы костей*: истончение надкостницы, деформация дистальных метафизов бедра в колбы Эрленмейера, переломы.

6. *Магнитно-резонансная томография костей скелета*: инфильтрация костного мозга, остеонекроз.

7. *Денситометрия*: системная остеопения, остеопороз.

8. *Электроэнцефалограмма*: у больных с нейронопатическими типами БГ изменения неспецифичны и чаще проявляются дезорганизованным паттерном электроэнцефалограммы сна, дисфункцией корково-подкорковых взаимодействий, дисфункцией и раздражением срединных и подкорковых структур, формированием всплеск полиморфной эпилептиформной активности и пароксизмами острых полифазных потенциалов.

Дифференциальный диагноз. БГ в зависимости от типа необходимо разделять со следующими заболеваниями:

– тип I — разнообразные экзогенные и наследственные болезни, сопровождающиеся висцеромегалией, острыми болями в костях, кровоточивостью (вирусный гепатит, остеомиелит, костный туберкулез, гемофилии, сфинголипидозы);

– типы II и III — все инфантильные формы сфинголипидозов с гепатоспленомегалией (болезнь Ниманна–Пика, типы А, С), GM1-ганглиозидоз, галактосиалидоз, болезнь Вольмана, болезнь Фарбера (атипичные формы), врожденная окуломоторная апраксия.

Лечение. Единственный эффективный метод лечения БГ I и III типов — ферментозаместительная терапия аналогом β -D-глюкозидазы — имиглуцеразой (Церезин). Препарат купирует основные клинические симптомы болезни, улучшает качество жизни больных и не оказывает выраженных побочных эффектов.

Методы эффективной терапии для БГ II типа не разработаны.

Прогноз. Прогноз при БГ I и III типов зависит от выраженности клинических проявлений. Назначение патогенетической терапии на ранних стадиях заболевания определяет благоприятный прогноз и улучшает качество жизни детей с БГ, предотвращая их инвалидизацию. При БГ II типа прогноз крайне неблагоприятный (летальный исход на 1–2-м году жизни).

САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

1. Характерными признаками болезни Ниманна–Пика являются:

- а) кардиомегалия;
- б) гепатомегалия;
- в) спленомегалия;
- г) увеличение почек;
- д) частые бронхолегочные заболевания.

2. Характерными признаками БГ являются:

- а) кардиомегалия;
- б) гепатомегалия;
- в) спленомегалия;
- г) увеличение почек.

3. Диагноз БГ подтверждается определением активности фермента глюкоцереброзидазы:

- а) в лейкоцитах;
- б) эритроцитах;
- в) фибробластах кожи;
- г) гепатоцитах;
- д) тромбоцитах.

4. Основные необратимые осложнения при БГ:

- а) легочная гипертензия;
- б) фиброз печени;
- в) фиброз селезенки;
- г) фиброз костного мозга;
- д) аваскулярный некроз.

5. Частота встречаемости симптома БГ в момент постановки диагноза (по степени выраженности):

- а) спленомегалия;
- б) гепатомегалия;
- в) тромбоцитопения;
- г) анемия;
- д) задержка роста.

6. БГ наследуется по типу:

- а) аутосомно-рецессивному;
- б) Х-сцепленному рецессивному;
- в) аутосомно-доминантному.

7. Диагноз болезни Ниманна–Пика подтверждается определением активности фермента сфингомиелиназы:

- а) в лейкоцитах;
- б) эритроцитах;
- в) фибробластах кожи;
- г) гепатоцитах;
- д) тромбоцитах.

Ответы: 1 — б, в, д; 2 — б, в; 3 — а, в; 4 — а, б, в, г, д; 5 — а, б, в, г, д; 6 — а; 7 — а, в.

ЛИТЕРАТУРА

Основная

1. *Атлас редких болезней* / под ред. А. А. Баранова, Л. С. Намазовой-Барановой ; ФГПУ «Науч. Центр здоровья детей» РАМН. М. : ПедиатрЪ, 2013. 304 с.
2. *Барашнев, Ю. И.* Диагностика и лечение врожденных и наследственных заболеваний у детей (путеводитель по клинической генетике) / Ю. И. Барашнев, В. А. Бахарев, П. В. Новиков. М. : Триада-Х, 2004. 560 с.
3. *Новиков, П. В.* Основные направления ранней диагностики и терапевтической коррекции наследственных заболеваний у детей / П. В. Новиков // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. 2006. № 6. С. 66–72.
4. *Bone complications in children with Gaucher disease* / В. Bembi [et al.] // Br. J. Radiol. 2002. 75 (suppl. 1). P. 37–43.
5. *Recommendations for the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C : an update* / М. С. Patterson [et al.] // Mol. Genet. Metab. 2012. Doi 10.1016/j.ymgme.2012.03.012.

Дополнительная

6. *Дюбкова, Т. П.* Врожденные и наследственные болезни у детей (причины, проявления, профилактика) : учеб.-метод. пособие / Т. П. Дюбкова. Минск : Асобны, 2008. 48 с.
7. *Козлова, С. И.* Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование / С. И. Козлова, Н. С. Демикова. М., 2007. С. 168–169.
8. *Строгий, В. В.* Нарушения липидного обмена у детей и подростков : учеб.-метод. пособие / В. В. Строгий. Минск : БГМУ, 2009. 32 с.
9. *Wiedemann, H.-R.* Atlas der klinischen Syndrome für klinik and praxis / H.-R. Wiedemann, J. Kunze. Stuttgart, New York : Schattaueur, 1995. P. 130–139.

Алгоритм диагностики болезни Ниманна–Пика, тип С

Индекс вероятности заболевания	Симптомы		
	висцеральные	неврологические	психиатрические
Очень высокий 40 баллов/пункт		Вертикальный надъядерный паралич взора Геластическая катаплексия	
Высокий 20 баллов/пункт	Затяжная желтуха новорожденных Изолированная необъяснимая спленомегалия (в анамнезе ± в настоящее время) с или без гепатомегалии		Снижение когнитивных функций или ранняя деменция
Средний 10 баллов/пункт		Атаксия, неуклюжесть или частые падения Дизартрия и/или дисфагия Дистония	Симптомы психоза
Низкий 5 баллов/пункт		Приобретенная и прогрессирующая мышечная спастичность	Резистентность к терапии психиатрических симптомов Другие психиатрические симптомы
Дополнительно 1 балл/пункт	Водянка плода Сибсы с водянкой плода	Гипотония Задержка моторного развития Судороги (парциальные или генерализованные) Миоклонус	Деструктивное или агрессивное поведение в детском и подростковом возрасте
Баллы по категориям			

Комбинация категорий

40 баллов/висц. и псих.

40 баллов/ висц. и нерв.

20 баллов/ нерв. и псих.

Семейный риск:

40 баллов — 1-й степени

10 баллов — 2-й степени

Висцеральные и психиатрические

Висцеральные и неврологические
 Неврологические и психиатрические

1-й степени: родители или сибсы с НП-С
 2-й степени: двоюродные братья/сестры с НП-С

Прогностический балл

БАЛЛЫ: < 40 — низкая вероятность;

40–69 — необходимо дальнейшее обследование, свяжитесь с НП-С-центром для обсуждения;

≥ 70 — необходимо направить пациента в НП-С-центр для немедленного тестирования на НП-С.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	3
Мотивационная характеристика темы.....	3
Классификация нарушений липидного обмена	4
Болезнь Тея–Сакса	8
Болезнь Ниманна–Пика.....	11
Болезнь Гоше.....	16
Самоконтроль усвоения темы.....	19
Литература	21
Приложение	22

РЕПОЗИТОРИЙ БГМУ

Учебное издание

Якимович Наталья Ивановна
Сукало Александр Васильевич

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ЛИПИДОВ

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск А. В. Сукало
Редактор Н. В. Оношко
Компьютерная верстка Н. М. Федорцовой

Подписано в печать 19.02.15. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,1. Тираж 50 экз. Заказ 654.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.