**БОЛЕЗНЬ НИМАНА-ПИКА**

Невхорошев Е. А., Денисенко С. А.

Среди наследственных заболеваний обмена веществ лизосомные болезни накопления развиваются в результате нарушения структуры, функции или транспорта лизосомных ферментов. Известно около 40 лизосомных болезней накопления, которые характеризуются ранней манифестацией, быстрым развитием необратимых нарушений органов и систем органов, что приводит к инвалидизации и смертельному исходу. Среди лизосомных заболеваний наиболее известными являются мукополисахаридозы. Сфинголипидозы встречаются в меньше степени. Болезнь Нимана-Пика впервые была описана Ниманом в 1914г. Уже в 1961г. было выделено 4 типа заболевания: классическая инфантильная, или неврологическая форма (тип А), висцеральная, без неврологических признаков форма (тип В), подострая, или ювенильная форма (тип С) и новошотландский вариант (тип D). Под термином болезнь Нимана-Пика объединяют типы А, В, С1, С2, которые имеют клиническое сходство, но в своей основе разный биохимический и молекулярно-генетический дефект. На данный момент выделенный тип D рассматривается как вариант типа С1. Разумно было бы упомянуть, что на данный момент специфического лечения нет.

**Причины болезни Нимана-Пика.** В основе заболевания лежит генетический дефект 11-й хромосомы (типы А и В), а конкретно в гене сфингомиелиндиэстеразы 1(SMPD1). Этот ген кодирует кислую сфингомиелиназу. Соответственно при таком дефекте нарушается расщепление сфингомиелина на фосфохолин и церамид и происходит его накопление в клетках всех органов и тканей. При типе С1 поражается ген NPC1 18 хромосомы, что ведет к нарушению структуры трансмембранного белка, участвующего в переносе экзогенного холестерина. Тип С2 обусловлен дефектом гена NPC2 в 14 хромосоме, что приводит к нарушению структуры холестеринсвязывающего белка. Болезнь Нимана-Пика носит аутосомно-рецессивный тип наследования, причем удельный вес типа А составляет около 70-80% от всех случаев.

**Тип А.** Это наиболее неблагоприятная в отношении прогноза для жизни форма. Проявляет себя через несколько недель после рождения (при рождении дети выглядят здоровыми). Манифестация заболевания приходится в основном на ранний возраст ребенка от 4 до 6 месяцев. Первое, что привлекает внимание это вялость ребенка, трудности вскармливания, наблюдается беспричинный подъем температуры. Возможна периодическая рвота, диарея, тошнота. Постепенно увеличивается живот из-за сплено- и гепатомегалии, развивается асцит, желтуха. Конечности выглядят тонкими и очень худыми по сравнению с увеличенным животом.Наиболее ярким симптомом является регресс приобретенных навыков, снижения интереса к окружающему миру, ребенок с трудом удерживает предметы, контакт с родителями скуден. Дети перестают удерживать голову, сидеть и самостоятельно переворачиваться. В терминальных стадиях болезни наблюдаются бульбарные нарушения, отсутствие слуха и зрения, отсутствие сухожильных рефлексов, спастичность и т.д. Летальный исход наступает чаще всего между 2-м и 3-м годом жизни.При осмотре глазного дна, примерно в половине случаев, определяется специфический симптом «вишневой косточки» - темно-красного цвета пятнышко на сетчатке. Возможно помутнение роговицы и появление коричневой окраски хрусталика.

При световой микроскопии выявляют большое количество клеток с липидными включениями, особенно большое их количество в печени и селезенке. При этом же методе исследований в клетках ЦНС констатируют уменьшение числа нейронов, их деформацию за счет липидных включений внутри лизосом. Электронная микроскопия обнаруживает в цитоплазме макрофагов гранулярные тельца, покрытые мембраной (такие макрофаги называются "клетки Нимана-Пика"). Безусловно, что гистобиохимические исследования констатируют накопление сфингомиелина и неэтерифицированного холестерина. При анализе крови наблюдается умеренная анемия, тромбоцитопения. ДНК-анализ выявляет патологии соответствующего гена. Пренатальная диагностика основана на определении активности сфингомиелиназы в биоптатах хориона, культуре амниоцитов и лейкоцитах пуповинной крови плода. Хотелось бы остановиться на главных симптомах, которые указывают именно на болезнь Нимана- Пика (так как многие болезни обмена веществ могут иметь схожие проявления, например, "Гурлер-подобный синдром" характерен также для большинства мукополисахаридозов):

-манифестация основных симптомов заболевания на первом году жизни;

-прогредиентность течения;

-грубые черты лица;

-тугоподвижность суставов;

-гепатоспленомегалия;

-анемия и тромбоцитопения;

-"вишневая косточка";

-снижение активности сфингомиелиназы;

-пенистые клетки в печени.

Таким образом, в настоящее время имеется возможность биохимической и молекулярно-генетической диагностики болезни Нимана-Пика типа А как в постнатальном, так и в антенатальном периодах. Особое внимание надо обращать на тяжесть течения патологии с ее ранним летальным исходом, сходство с другими заболеваниями накопления, трудности дифференциальной диагностики. Терапия направлена на устранение симптомов и облегчение состояния больного. Некоторое улучшение в виде небольшого уменьшения размеров висцеральных органов отмечалось при пересадке костного мозга, однако положительной динамики неврологической симптоматики не было. Попытки проведения генной терапии осуществляются пока только на животных и имеют положительные результаты. Прогноз неблагоприятный.