



# Болезнь Нимана-Пика

Подготовила Агеева А.В.

# Нимана-Пика Болезнь. *Синонимы* : Niemann-Pick disease, сфингомиелолипидоз

Рис. 115. Болезнь Нимана—Пика.



Это наследственное заболевание обмена сфингофосфолипидов, при котором происходит накопление сфингомиелина в лизосомах мозга, печени, ретикуло-эндотелиальной системе



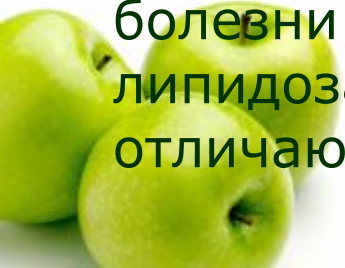
# Этиология , Патогенез:

- Болезнь Нимана-Пика связана с дефицитом активности сфингомиелиназы и накоплением сфингомиелина в клетках ретикулоэндоцеллюлярной системы. Ген кислой сфингомиелиназы находится на хромосоме 11. Типы А и В болезни Нимана-Пика – аутосомно –рецессивные лизосомальные нарушения, их гены расположены на аллельных участках хромосомы 11. Ген клонирован, описано большое количество мутаций. Ген типа С болезни Нимана-Пика картирован, он находится на хромосоме 18 и кодирует белок, который переносит через цитоплазматическую мембрану холестерин и гликолипиды, поэтому при типе СЧ накапливается не только сфингомиелин, но и холестерин. В норме сфингомиелин содержится в мозге, печени, почках и селезенке .



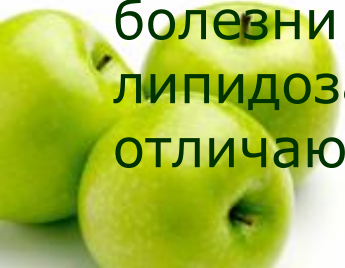
# Патоморфология:

- Патологоанатомическое исследование обнаруживает значительное увеличение размеров и желтую окраску печени и селезенки, пятнистый рисунок легких. Надпочечники также значительно увеличены в размерах и содержат большое количество липидов. При микроскопии во всех органах обнаруживаются клетки, которые при фиксации спиртом выглядят «пенистыми» - клетки Нимана-Пика. Эти клетки могут достигать значительной величины 20-25 мкм, в некоторых случаях 90 мкм. Пенистость клеток - это артефакт, вызванный растворением жироподобных субстанций, содержащихся в клетках. Клетки Нимана-Пика могут быть обнаружены при жизни в пунктатах селезенки, костного мозга. Крупные клетки с пенистой протоплазмой не специфичны для болезни Нимана-Пика и могут обнаруживаться при других липидозах и гиперлипидемии. Однако они хорошо отличаются от клеток Гоше.



# Патоморфология:

- Патологоанатомическое исследование обнаруживает значительное увеличение размеров и желтую окраску печени и селезенки, пятнистый рисунок легких. Надпочечники также значительно увеличены в размерах и содержат большое количество липидов. При микроскопии во всех органах обнаруживаются клетки, которые при фиксации спиртом выглядят «пенистыми» - клетки Нимана-Пика. Эти клетки могут достигать значительной величины 20-25 мкм, в некоторых случаях 90 мкм. Пенистость клеток - это артефакт, вызванный растворением жироподобных субстанций, содержащихся в клетках. Клетки Нимана-Пика могут быть обнаружены при жизни в пунктатах селезенки, костного мозга. Крупные клетки с пенистой протоплазмой не специфичны для болезни Нимана-Пика и могут обнаруживаться при других липидозах и гиперлипидемии. Однако они хорошо отличаются от клеток Гоше.



# Клиника :

- В начале болезни наблюдается отказ ребенка от пищи, периодическая рвота; очень рано увеличиваются размеры печени и селезенки , развивается гипотрофия. Появление признаков, указывающих на поражение нервной системы, также позволяет заподозрить болезнь Нимана-Пика. Спастические парезы могут сменяться общей мышечной гипотонией, гипореклексией. Прогрессирующее поражение нервной системы ведет к резкому отставанию ребенка в нервно-психическом развитии, появлению глухоты, слепоты. У 20-30% детей при осмотре глазного дна обнаруживается симптом «вишнёвой косточки» Кожные покровы приобретают коричневатый оттенок. Резистентность к инфекции снижены: дети подвержены заболеваниям легких (пневмонии), ушей (отиты).



Выделяют несколько форм заболевания, различающихся клинически (временем начала, течением и тяжестью неврологических и висцеральных проявлений) и имеющих, по-видимому, различную генетическую природу.

- Тип А (классическая инфантильная форма) составляет более половины всех случаев болезни Нимана-Пика. Заболевание проявляется выраженной гепатоспленомегалией, задержкой физического и умственного развития, тяжелыми неврологическими расстройствами. Начальные симптомы обнаруживаются в первые месяцы жизни. Большинство детей погибают в возрасте до 3х лет
- Тип В (висцеральная или « хроническая» форма) отличается поздним началом заболевания, распространенным поражением внутренних органов. Поражение нервной системы не характерно.
- Тип С (подострая, или юношеская, форма) характеризуется медленным прогрессированием неврологических симптомов, гепатоспленомегалией, анемией, судорогами, мозжечковыми расстройствами.
- Тип D описан в семьях Новой Шотландии.



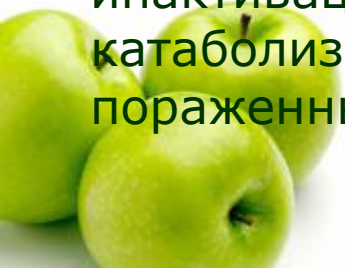
Выделяют несколько форм заболевания, различающихся клинически (временем начала, течением и тяжестью неврологических и висцеральных проявлений) и имеющих, по-видимому, различную генетическую природу.

- Тип С (подострая, или юношеская, форма) характеризуется медленным прогрессированием неврологических симптомов, гепатоспленомегалией, анемией, судорогами, мозжечковыми расстройствами.
- Тип D описан в семьях Новой Шотландии.
- Специфический дефицит фермента, катализирующего расщепление сфингомиелина до фосфорилхолина и церамида, установлен при классической инфантильной форме болезни заболевания (тип В).





- Общими для всех форм симптомами являются увеличение лимфатических узлов, Обычно отмечаются побочные признаки гиперспленизма. Характерна инфильтрация лёгких, выявляемая рентгенологически. Неврологическая симптоматика (отсутствующие при висцеральной форме заболевания , тип В) включают задержку психомоторного развития, атаксию, судороги, снижение мышечного тонуса и угнетение сухожильных рефлексов. У некоторых больных при исследовании глазного дна обнаруживают симптом «вишневой косточки». Иногда отмечаются небольшие или нодулярные ксантомы на коже. 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. Основные изменения метаболизма при болезни Нимана-Пика обусловлены инактивацией энзима сфингомиелиназы, что приводит к нарушению катаболизма сфингомиелина и накоплению его в клетках пораженных органов.



**Минимальные диагностические признаки :**  
**Гепатоспленомегалия; « пенистые» клетки в костном мозге, печени и селезёнке; накопление сфингомиелина в ретикулоэндотелиальных клетках и клетках других органов.**

*Течение, Прогноз :*

Популяционная частота неизвестна

Соотношение полов – М1:Ж1

Тип наследования-аутосомно-рецессивный

Прогноз неблагоприятный.

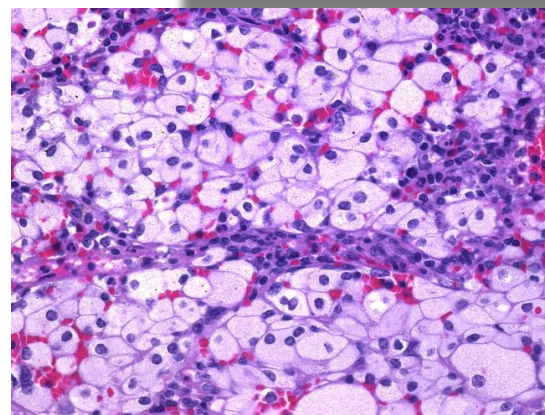
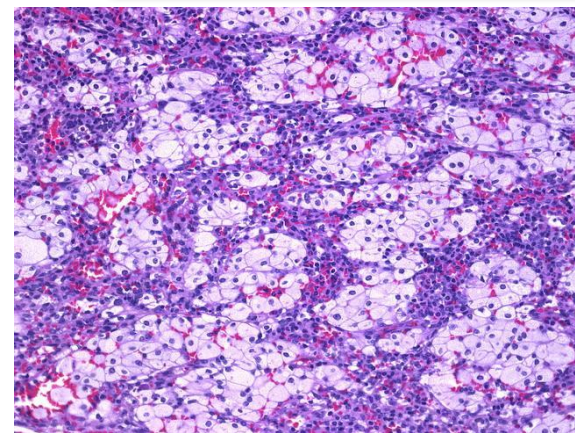
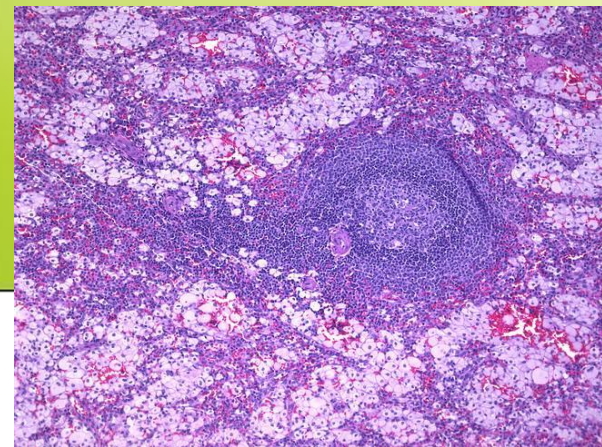
Очень редко дети доживают до 3-летнего возраста.

Несколько более благоприятен прогноз при формах, которые протекают без поражения центральной нервной системы



## Диагностика :

Сочетание прогрессирующего снижения психических функций с гепатоспленомегалией и анемией должно настораживать в отношении болезни Нимана-Пика. Диагноз подтверждается биопсией костного мозга, периферических нервов или лимфатических узлов. При исследовании крови больных выявляются гипохромная анемия, тромбоцитопения. В периферической крови могут обнаруживаться вакуолизированные лимфоциты. Содержание свободного холестерина в крови повышено, иногда обнаруживается увеличение концентраций лецитина и сфингомиелина. Рентгенологически в костях обнаруживаются признаки остеопороза и остеомаляции. В пренатальной диагностике определяется уровень сфингомиелиназы в культуре амниотических фибробластов.



# Дифференциальный диагноз : GM2 – ганглиозидоз, тип I, GM1 – ганглиозидоз, тип I, болезнь Волмана; болезнь Гоше



*Лечение* : Трансплантация костного мозга и печени оказались неэффективной. Заместительная ферментотерапия также находится на стадии эксперимента. Несмотря на некоторый эффект проведенной терапии, попытки лечения болезни Нимана-Пика до сих пор заканчивались неудачей.



<b>Болезнь</b>	<b>Сроки манифестации</b>	<b>Первые клинические симптомы</b>	<b>Диагностические критерии</b>
<b>Болезнь Тея-Сакса.( GM-2-ганглиозидоз)</b>	Первые недели жизни	Гипервозбудимость, гиперракузия, гиперестезия, миоклонические судороги	Дефицит гексозаминидазы А в лейкоцитах или фибробластах кожи, «вишнёвая косточка» на глазном дне
<b>GM-1-ганглиозидоз</b>	Первые недели жизни	Нарушенное сосание и глотание, гипотония, генерализованный отёк	Дефицит В-галактозидазы в лейкоцитах и фибробластах кожи, «вишнёвая косточка» на глазном дне
<b>Болезнь Нимана-Пика</b>	На первом году жизни, редко в неонатальном периоде (10%)	Трудности вскармливания из-за расстройств сосания и глотания, судорожная готовность, повышенная возбудимость	Дефицит сфингомиелиназы в лейкоцитах и фибробластах кожи, «вишнёвая косточка» на глазном дне
<b>Болезнь Гоше</b>	Первые недели жизни	Гиперэкстензия шеи, косоглазие, спастика, гепатоспленомегалия	Дефицит В-глюкозидазы в лейкоцитах или фибробластах кожи, в печени
<b>Болезнь Альперса</b>	Первые недели жизни	Миоклонические судороги, двигательные расстройства, спастические параличи	При компьютерной томографии-церебральная кортикальная атрофия с вовлечением каудальных структур

