

КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

УДК 616-039.42:616-053.2

ГРНТИ 76.29.47

DOI: 10.34680/2076-8052.2024.4(138).625-634

Специальность ВАК 3.3.8

Поступила в редакцию / Received 18.10.2024

Принята к публикации / Accepted 29.11.2024

Научная статья

НЕЙРОНАЛЬНЫЙ ЦЕРОИДНЫЙ ЛИПОФУСЦИНОЗ I ТИПА У РЕБЕНКА ТРЕХ ЛЕТ

Ершевская А. Б., Погребняк Л. Н., Оконенко Т. И.

Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия)

Аннотация Нейрональный цероидный липофусциноз I типа (Болезнь Сантавуори-Халтия) – это орфанное заболевание из группы нейрональных липофусцинозов. В статье проведен анализ литературных данных об эпидемиологии данной группы заболеваний. Освещены вопросы патологической физиологии липофусциноза I типа. Приведены литературные данные о генетической природе заболевания, показаны гены-кандидаты липофусциноза, клинические варианты течения болезни. Приведен пример собственного наблюдения ребенка 3 лет, описана манифестация и течение заболевания. Показано, что диагностика не вызывает затруднения в виду доступности генетического типирования, но современная терапия не предупреждает прогрессирование заболевания, препараты патогенетической терапии находятся в стадии разработки. Обращено внимание на необходимость настороженности врачей первичного звена в отношении орфанных заболеваний. Показаны клинические проявления, при которых необходимо провести консультацию генетика и генетическое тестирование.

Ключевые слова: *нейрональный цероидный липофусциноз, патогенез, диагностика, лечение, орфанные заболевания, детский возраст*

Для цитирования: Ершевская А. Б., Погребняк Л. Н., Оконенко Т. И. Нейрональный цероидный липофусциноз I типа у ребенка трех лет // Вестник НовГУ. 2024. 4 (138). 625-634. DOI: 10.34680/2076-8052.2024.4(138).625-634

Research Article

NEURONAL CEROID LIPOFUSCINOSIS TYPE I IN A THREE-YEAR-OLD CHILD

Ershevskaya A. B., Pogrebnyak L. N., Okonenko T. I.

Yaroslav-the-Wise Novgorod State University (Veliky Novgorod, Russia)

Abstract Neuronal ceroid lipofuscinosis type I (Santavuori-Haltia disease) is an orphan disease from the group of neuronal lipofuscinoses. The article analyzes the literature data on the frequency of this group of diseases. The issues of the pathogenesis of lipofuscinosis are highlighted. The literature data on the genetic nature of the disease were studied, candidate genes of lipofuscinosis, clinical variants of the course of the disease were shown. An example of a 3-year-old child's own observation is given, the manifestation and course of the disease are described. It is shown that diagnosis does not cause difficulties due to the availability of genetic typing, but modern therapy does not prevent the progression of the disease, pathogenetic therapy drugs are under development. Attention is drawn to the need for primary care physicians to be wary of orphan diseases. Clinical manifestations are shown in which it is necessary to consult a geneticist and genetic testing.

Keywords: *neuronal ceroid lipofuscinosis, pathogenesis, diagnosis, treatment, orphan diseases, childhood age*

For citation: Ershevskaya A. B., Pogrebnyak L. N., Okonenko T. I. Neuronal ceroid lipofuscinosis type I in a three-year-old child // Vestnik NovSU. 2024. 4 (138). 625-634. DOI: 10.34680/2076-8052.2024.4(138).625-634

Введение

Теоретические знания о редких заболеваниях позволяют врачу сформировать представление о данной группе нозологий. Однако, чтобы своевременно диагностировать подобную патологию, снизить объем диагностических исследований у пациента и быстрее облегчить жизнь самому больному и его семье – врачам первичного звена помимо теоретических знаний необходима настороженность в отношении орфанных заболеваний.

Орфанные заболевания – это группа редких заболеваний (их частота составляет менее 10 на 100 000 человек). Дословно перевод английского слова «orphan» означает «сирота». Подобное название обусловлено рядом проблем, типичных для данной группы заболеваний: трудностями создания лекарственных препаратов, их высокой стоимостью и недоступностью для пациента, отсутствием клинического опыта врачей первичного звена, проявлением их в раннем возрасте, трудностями диагностики и отсутствием разработанных алгоритмов ведения таких пациентов вне профильных центров.

Хотя на сегодняшний день в России зарегистрировано всего 276 таких заболеваний, предполагается, что данная нозологическая группа может насчитывать более 7 000 единиц, а отдельные группы болезней, такие как мышечная дистрофия или нейрональные обменные заболевания могут иметь сотни вариантов. Поэтому можно предположить, что с течением времени в своей практике врач все чаще будет сталкиваться с малознакомой ему патологией. На сегодняшний день известно, что некоторые орфанные заболевания из группы обменных нарушений протекают под масками изученной всеми клиницистами спастической формы детского церебрального паралича, эпилепсии и др., но при этом требуют иного подхода к тактике ведения пациента и работе с его семьей.

Цель статьи: проанализировать частоту встречаемости болезни Сантавуори-Халтия в Европе и России, обобщить данные о его патогенезе, проанализировать собственное клиническое наблюдение и сравнить результаты с литературными данными.

Нейрональные цероид-липофусцинозы представляют собой группу редких нейродегенеративных заболеваний, характеризующихся внутриклеточным (и в незначительной степени внеклеточным) накоплением флуоресцентного липопигмента, называемого «цероид липофусцин». Для этой группы аутосомно-рецессивных наследственных заболеваний характерны следующие черты:

1. прогрессирующая потеря нейронов;
2. накопление в цитоплазме нейронов и других клеток липофусцин-подобного аутофлуоресцентного материала, имеющего характерный ультраструктурный вид;

3. клинические признаки и симптомы, включая прогрессирующую потерю зрения, миоклонические припадки, потерю когнитивных функций, пирамидальную и экстрапирамидную двигательную дисфункцию, и раннюю смерть.

Ранний инфантильный (детский) восковидный нейрональный липофусциноз I типа (Ncl) известен как болезнь Сантавуори-Халтия. Это прогрессирующее нейродегенеративное заболевание головного мозга и, в большинстве случаев, сетчатки, связанное с внутриклеточным накоплением материала, который морфологически характеризуется как цероидный липофусцин [1]. По данным большинства эпидемиологических исследований, проведенных в Европе, частота встречаемости заболевания составляет от 0,6 на 100 000, в Италии 13,6 на 100 000 [2, 3]. В России встречается описание отдельных случаев заболевания [4-6].

Патофизиология болезни Сантавуори-Халтия остается плохо изученной, но, вероятно, включает в себя несколько клеточных путей, поскольку ген пальмитоилпротеинтиоэстеразы (PPT1) экспрессируется в нейронах и других типах клеток внутри лизосом, а также в экстрализосомальных участках. При данном заболевании происходит мутация в гене PPT1, который кодирует одноименный фермент, расщепляющий дисульфидные связи в пальмитированных белках и отделяющий липидный остаток [7-9]. Мутации в этом гене связаны с развитием таких патологических процессов как воспаление, лизосомальные отложения липофусцина и липидные аномалии. Накопление токсического аутофлуоресцентного липопигмента происходит не только в лизосомах, но и в цитоплазме нейронов, а также в эндотелиальных клетках и эпителиальных клетках придатков кожи [7]. Липофусцин, откладывающийся в клетках в виде гранулированных осmioфильных отложений (GROD) [8], имеет характеристики, сходные с изнашивающимися липофусциновыми и цероидными пигментами, что накапливаются в нормальных клетках при старении человека (рисунок 1 [10]).

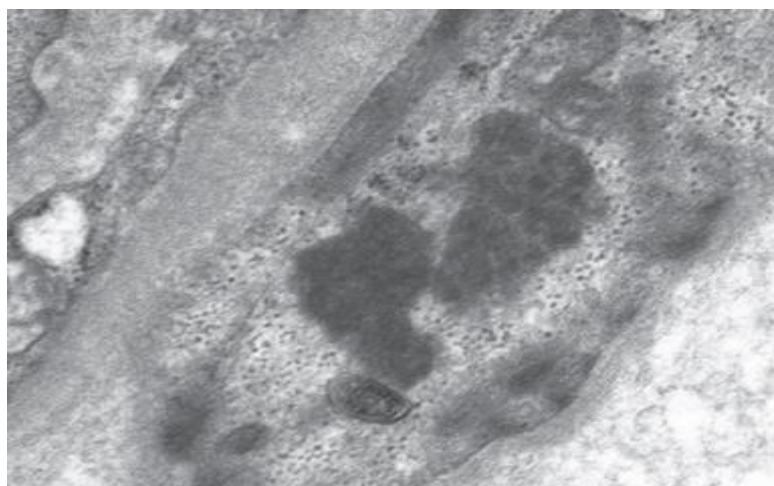


Рисунок 1. Гранулярные осmioфильные отложения (GROD) в эндотелиальной клетке. Трансмиссионная электронная микроскопия, x20000

Патология фермента PPT1 нарушает синаптогенез, поддержание состояния синапсов, направленный транспорт эндосом и метаболизм липидов. Клинические проявления заболевания обусловлены дисфункцией центральной нервной системы, ранней региональной активацией глии, гибелью нейронов таламуса, мозжечка и других структур [11]. Избирательно уязвимы к липофусцину и дефициту белка клетки сетчатки, что проявляется либо ранним, либо очень поздним вовлечением ее в патологический процесс [7, 12].

При классическом детском заболевании Cln1 после мнимого благополучия психомоторного развития ребенка до 6-24 месяцев жизни, далее наблюдается быстрый регресс в сочетании с судорогами, миоклонусом, атаксией [13]. Признаки и клинические симптомы у пациентов прогрессируют до состояния сильной спастичности, снижения уровня сознания, сокращения продолжительности жизни [13]. Нарушение зрения обычно возникает к 2 годам с атрофией зрительного нерва, грубыми изменениями сетчатки.

Терапия заболевания применяется для улучшения качества жизни пациентов и их семьи. Немедикаментозное лечение является важнейшим аспектом ведения заболевания и профилактики осложнений. Оно включает: физическую терапию, терапию зрения, логопедические методики, использование адаптивных устройств, пищевую поддержку, модификацию диеты, соблюдение гигиены сна, поддержку семьи, паллиативную помощь на самых ранних стадиях заболевания [14]. Медикаментозно применяется симптоматическое лечение в виде противосудорожной терапии, антидепрессантов, седативных средств, бензодиазепинов. Единственным препаратом, для снижения активности прогрессирования заболевания в настоящее время является человеческая рекомбинантная церлипоназа альфа для интравентрикулярного введения с помощью помпы. Это рекомбинантная ферментная заместительная терапия трипептидилпептидазой человека (TPP1). Ее применение достоверно снижает степень регресса моторных и речевых функций, но на сегодняшний день возможно только при Ncl II типа и у детей от 3 лет [15].

Материалы и методы

Поиск статей проводился в базах PubMed, Web of Science, eLibrary. Изучена история болезни ребенка в возрасте 3-х лет с диагнозом: Ncl I типа, грубой задержкой психомоторного и речевого развития, локализованной симптоматической эпилепсией, двухсторонней атрофией зрительного нерва.

Результаты и обсуждение

Акушерский анамнез отягощен: I – беременность, роды, II – беременность, замершая на сроке 6 недель. Беременность данным ребенком – III, на фоне миомы матки, артериальной гипертензии и отеков в I и II половине. Роды 2, срочные на

сроке 40 недель, самостоятельные. Родился мальчик с массой тела 3996 гр., длиной 54 см, оценка по Апгар 7/8 баллов. В периоде новорожденности отмечалась затяжная гипербилирубинемия, длительно находился на стационарном лечении. Весо-ростовые прибавки в течение жизни удовлетворительные, психомоторное развитие с задержкой статических функций. Головку ребенок удерживал с 3 месяцев, фиксировал взгляд на игрушках, переворачивался с живота на бочок в 4 месяца, с 8 месяцев садился, ползал, произносил отдельные звуки, однако навыками ходьбы с поддержкой и тем более самостоятельной ходьбой не овладел.

Из перенесенных заболеваний можно отметить острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) до 3-4 раз в год. Имеет отягощенную наследственность по генетическому заболеванию нейрональный липофусциноз, родители являются гетерозиготными носителями мутации с.234+1G> A (CM981629), с.451C> T (CS169037). Первый ребенок умер от данного заболевания в возрасте 5 лет. Генетическое консультирование семьи при планировании повторной беременности не проводилось.

На первом году жизни по причине задержки моторных функций ребенок наблюдался амбулаторно неврологом, педиатром с диагнозом энцефалопатия неуточненная, неоднократно получал курсы массажа, физиотерапевтическое лечение, медикаментозную терапию ноотропами, без существенной динамики. С возраста 10 месяцев мать отмечает отсутствие приобретения новых навыков. В возрасте 1,5 лет, по причине отсутствия самостоятельной ходьбы и речи, учитывая семейный анамнез, проведено биохимическое и генетическое тестирование. Выявлено снижение активности ряда лизосомных ферментов, обнаружены мутации категории патогенных, установлено их наследование в семье. Ребенок консультирован генетиком, неврологом, эндокринологом, диагноз нейрональный цероидный липофусциноз I типа подтвержден. К возрасту 2-х лет отмечалась частичная утрата навыка жевания, приобретенных ранее моторных навыков полностью, в 2 года 10 месяцев впервые отмечены эпилептические приступы с отведением головы влево.

Объективно: состояние по совокупности патологии тяжелое. Психомоторное развитие с грубой задержкой: самостоятельно не переворачивается, не садится, не ходит, опоры на ноги нет, взгляд фиксирует, речи нет, хаотичные движения руками, навыки жевания отсутствуют, способность к самообслуживанию отсутствует. Сухожильные рефлексы симметричные, живые. Отмечается гипертонус верхних и нижних конечностей. Физическое развитие среднее, гармоничное, диспропорциональное, микроцефалия (окружность головы 45 см). Кожные покровы, слизистые бледно-розовые, чистые. Зев спокоен. Тоны сердца звучные, ритмичные, ЧСС 90 в минуту. В легких хрипы не выслушиваются, дыхание проводится, частота дыхательных движений (ЧДД) 20 в минуту. Живот вздут, при пальпации мягкий,

безболезненный; печень у края правой реберной дуги, стул со склонностью к запорам, мочеиспускание безболезненно.

Данные дополнительных методов исследования следующие.

В общем анализе крови: Гемоглобин: 121 г/л, Эритроциты: $4,56 \times 10^{12}$ /л, Гематокрит: 36,7, тромбоциты: 279×10^9 /л, лейкоциты: $10,4 \times 10^9$ /л, палочкоядерные нейтрофилы 1%, сегментоядерные нейтрофилы 49% базофилы: 0,9%, эозинофилы – 2,6%, лимфоциты – 39,5%, моноциты: 9% СОЭ: 1 мм/ч.

В биохимическом анализе крови, анализе крови на инфекции (цитомегаловирусная инфекция, герпесвирусная инфекция), в общем анализе мочи – патологии не выявлено.

Инструментальные методы исследования: УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства (почки), мочевого пузыря.

Печень: размеры: правая доля – 8,8 см, структура паренхимы однородная, эхогенность нормальная, левая доля – 3,7 см, эхогенность понижена.

Желчный пузырь: без патологии, с анэхогенным содержимым.

Селезенка: размеры селезенки 5,7 см x 3,4 см, контуры ровные, структура паренхимы однородная, эхогенность нормальная.

Почки: правая 5,7 x 3,0 см, левая – 5,7 см x 2,7 см, расположены в типичном месте, структуры почек дифференцированы, чашечно-лоханочная система сомкнута.

Мочевой пузырь: полный, стенки ровные, четкие.

Заключение: умеренные диффузные изменения печени, умеренная гепатомегалия.

ЭЭГ – диффузные изменения биопотенциалов головного мозга за счет отсутствия возрастной активности, очаг патологической активности в лобно-центральных областях представлен медленными волнами.

МСКТ головного мозга – очагов патологической плотности вещества головного мозга не выявлено. Костно-травматических изменений головного мозга не определяется. Картина церебральной атрофии.

НСГ (нейросонография) – ультразвуковые признаки расширения боковых и третьего желудочков легкой степени.

В качестве терапии получает медикаментозное симптоматическое лечение: противосудорожные препараты, слабительные препараты, мероприятия индивидуальной программы реабилитации ребенка инвалида.

Тем не менее, при осмотре, который проводился в динамике через 6 месяцев, отмечалось прогрессивное ухудшение состояния. Ребенок полностью утратил способность к жеванию, глотание сохранено. Обращенную к нему речь не понимает. При осмотре: зрачки симметричные, отмечается нистагм. При этом у ребенка отсутствует фиксация взгляда, он не следит за игрушками. Отмечается выраженное

общее возбуждение, сохраняются судорожные приступы до 1-2 раз в неделю на фоне медикаментозного лечения и гипертонус конечностей.

Таким образом, у ребенка имеется орфанное заболевание, протекавшее на первом году жизни под «маской» энцефалопатии. Вместе с тем, Ncl у ребенка имеет типичное течение: аналогичную клиническую картину и лабораторные изменения среди описанных литературных данных. Манифестация заболевания проявлялась задержкой моторных и психических функций. Прогрессирование отмечалось на втором году жизни и характеризовалось утратой ранее приобретенных навыков, появлением эпилептических приступов, развитием микроцефалии и атрофии зрительных нервов.

Учитывая результаты генетического тестирования ребенка и наличие диагноза Ncl I типа – прогноз течения заболевания неблагоприятный. Ребенку требуется паллиативная помощь, необходима активная работа с семьей по обучению навыкам ухода за ребенком и участию пациента в существующих программах поддержки государства. Родителям в обязательном порядке необходимо проходить генетическое консультирование при планировании последующих беременностей.

Заключение

Генетическое тестирование с применением панелей генов Ncl является основным способом диагностики Ncl. С целью дифференциальной диагностики для тестирования возможно применять панели генов эпилепсии, панели генов лизосомных заболеваний или секвенирование всего экзона. В случае невозможности генетического тестирования методом диагностики является ферментативное тестирование или биопсия кожи для оценки лизосомальных включений. Поводом настороженности для педиатра или невролога при ведении ребенка являются: регресс в развитии ребенка, сопутствующий судорожный синдром, микроцефалия или гидроцефалия, глобальная задержка психомоторного развития. При выявлении данных симптомов необходима консультация генетика и последующее генетическое тестирование для своевременной диагностики заболевания.

Список литературы

1. Моул С. Е., Уильямс Р. Е., Гебель Х. Х. (редакторы). Номенклатура и классификация NCL // Нейрональные цероидные липофусцинозы (болезнь Баттена). 2-е изд. Нью-Йорк: Изд-во Оксфордского университета, 2011. С. 20-24
2. Santorelli F. M., Garavaglia B., Cardona F., Nardocci N., Bernardina B. D., Sartor S., Suppiej A., Bertini E., Claps D., Battini R., Biancheri R., Filocamo M., Pezzini F., Simonati A. Molecular epidemiology of childhood neuronal ceroid-lipofuscinosis in Italy // Orphanet Journal of Rare Diseases. 2013. 8 (1). 19. DOI: 10.1186/1750-1172-8-19
3. Слит Д. Е., Гедвилайт Е., Чжан У., Лобель П., Син Ц. Анализ данных крупномасштабного секвенирования всего экзона для определения

распространенности генетически различных форм нейронального цероидного липофусциноза // Gene=Ген. 2016. 593 (2). 284-291. DOI: 10.1016/j.gene.2016.08.031

4. Батышева Т. Т., Кондакова О. Б., Ахадова Л. Я., Ларионова А. Н., Шаталов П. А. Случай нейронального цероидного липофусциноза 7 типа // Вестник физиотерапии и курортологии. 2015. 21 (2). 101-102.

5. Краева Л. С., Алифирова В. М., Королева Е. С., Кузьмина А. В. Нейрональный цероидный липофусциноз 2-го типа. Клинический случай // Бюллетень сибирской медицины, 2019. 18 (4). 244-248. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-4-244-248

6. Нурмухамбетова Б. Р., Маккамбаева Д. Х., Сыдыгалиева А. А., Мухтарулы И. Клинический случай болезни Баттена ювенильной формы // Молодой ученый. 2023. 26 (473). 316-320.

7. Rakheja D., Narayan S. B., Bennett M. J. Juvenile neuronal ceroid-lipofuscinosis (Batten disease): a brief review and update // Current Molecular Medicine. 2007. 7 (6). 603-608. DOI: 10.2174/156652407781695729

8. Rakheja D., Bennett M.J. Neuronal ceroid-lipofuscinoses // Translational Science of Rare Diseases. 2018. 3 (2). 83-95. DOI: 10.3233/TRD-180024

9. Savukoski M., Klockars T., Holmberg V., Santavuori P., Lander E. S., Peltonen L. CLN5, a novel gene encoding a putative transmembrane protein mutated in Finnish variant late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis // Nature Genetics. 1998. 19 (3). 286-288. DOI: 10.1038/975

10. Bennett M. J., Rakheja D. The neuronal ceroid-lipofuscinoses // Developmental Disabilities Research Reviews. 2013. 17 (3). 254-259. DOI: 10.1002/ddrr.1118

11. Parviainen L., Dihanich S., Anderson G. W., Wong A. M., Brooks H. R., Williams B. P., Cooper J. D. Glial cells are functionally impaired in juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis and detrimental to neurons // Acta Neuropathol Commun. 2017. 5. 74. DOI: 10.1186/s40478-017-0476-y

11. Nelvagal G. R., Lange J., Takahashi K., Terchuk-Wells M. A. Pathomechanisms in the neuronal ceroid lipofuscinoses // Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease. 2020. 1866 (9). 165570. DOI: 10.1016/j.bbadis.2019.165570

12. Varilo T., Savukoski M., Norio R., Santavuori P., Peltonen L., Järvelä I. The age of human mutation: genealogical and linkage disequilibrium analysis of the CLN5 mutation in the Finnish population // American Journal of Human Genetics. 1996. 58 (3). 506-512.

13. Августин Э. Ф., Адамс Х. Р., де Лос Рейес Э, Драго К., Фрейзер М., Гилберт Н., Лейн М., Левин Т., Минк Д. У., Никель М., Пейфер Д., Шульц А., Симонати А., Топку М., Турунен Д. А., Уильямс Р., Виррелл Э. К., Кинг Ш. Лечение заболевания CLN1: международный клинический консенсус // Педиатрический невролог. 2021. 120. 38-51. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2021.04.002

14. Augustine E. F., Adams H. R., de los Reyes E., Drago K., Frazier M., Guelbert N., Laine M., Levin T., Mink J. W., Nickel M., Peifer D., Schulz A., Simonati A., Topcu M., Turunen J. A., Williams R., Wirrell E. C., King S. Management of CLN1 Disease: International Clinical Consensus // Pediatric Neurology. 2021. 120. 38-51. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2021.04.002

15. Льюис Г., Моррилл А. М., Конвей-Аллен С. Л., Ким Б. Обзор церлипоказы Альфа: рекомбинантная ферментная заместительная терапия человека при позднем инфантильном нейрональном цероидном липофусцинозе 2 типа // Журнал детской неврологии. 2020. 35 (5). 348-353. DOI: 10.1177/0883073819895694

References

1. Mole S. E., Williams R. E., Goebel H. H. (editors). Nomenklatura i klassifikaciya NCL [NCL nomenclature and classification] // Neuronal ceroid lipofuscinosis (Batten disease). 2nd ed. New-York: Oxford University Press, 2011. P. 20-24.
2. Santorelli F. M., Garavaglia B., Cardona F., Nardocci N., Bernardina B. D., Sartor S., Suppiej A., Bertini E., Claps D., Battini R., Biancheri R., Filocamo M., Pezzini F., Simonati A. Molecular epidemiology of childhood neuronal ceroid-lipofuscinosis in Italy // Orphanet Journal of Rare Diseases. 2013. 8 (1). 19. DOI: 10.1186/1750-1172-8-19
3. Sleat D. E., Gedvilaite E., Zhang Y., Lobel P., Xing J. Analiz dannyh krupnomasshtabnogo sekvenirovaniya vsego ekzoma dlya opredeleniya rasprostranennosti geneticheski razlichnyh form nejronal'nogo ceroidnogo lipofuscinoza [Analysis of large-scale whole exome sequencing data to determine the prevalence of genetically-distinct forms of neuronal ceroid lipofuscinosis]. Gene. 2016. 593 (2). 284-291. DOI: 10.1016/j.gene.2016.08.031
4. Batysheva T. T., Kondakova O. B., Akhadova L. Ya., Larionova A. N., Shatalov P. A. Sluchay nejronal'nogo tseroidnogo lipofuscinoza 7 tipa [A case of neuronal ceroid lipofuscinosis type 7] // Vestnik fizioterapii i kurortologii [Herald of physiotherapy and health resort therapy]. 2015. 21 (2). 101-102.
5. Kraeva L. S., Alifirova V. M., Koroleva E. S., Kuz'mina A. V. Nejronal'nyj ceroidnyj lipofuscinoz 2-go tipa. Klinicheskij sluchaj [A clinical case of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2] // Bulletin of Siberian Medicine. 2019. 18 (4). 244-248.
6. Nurmuhambetova B. R., Makkambaeva D. Kh., Sydygalieva A. A., Mukhtaruly I. Klinicheskij sluchay bolezni Battena yuvenil'noy formy [Clinical case of juvenile Batten disease] // Molodoy uchenyy. 2023. 26 (473). 316-320.
7. Rakheja D., Narayan S. B., Bennett M. J. Juvenile neuronal ceroid- lipofuscinosis (Batten disease): a brief review and update // Current Molecular Medicine. 2007. 7 (6). 603-608. DOI: 10.2174/156652407781695729
8. Rakheja D., Bennett M. J. Neuronal ceroid-lipofuscinoses // Translational Science of Rare Diseases. 2018. 3 (2). 83-95. DOI: 10.3233/TRD-180024
9. Savukoski M., Klockars T., Holmberg V., Santavuori P., Lander E. S., Peltonen L. CLN5, a novel gene encoding a putative transmembrane protein mutated in Finnish variant late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis // Nature Genetics. 1998. 19 (3). 286-288. DOI: 10.1038/975
10. Bennett M. J., Rakheja D. The neuronal ceroid-lipofuscinoses // Developmental Disabilities Research Reviews. 2013. 17 (3). 254-259. DOI: 10.1002/ddrr.1118
11. Parviainen L., Dihanich S., Anderson G. W., Wong A. M., Brooks H. R., Williams B. P., Cooper J. D. Glial cells are functionally impaired in juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis and detrimental to neurons // Acta Neuropathol Commun. 2017. 5. 74. DOI: 10.1186/s40478-017-0476-y
12. Nelvagal G. R., Lange J., Takahashi K., Terchuk-Wells M. A. Pathomechanisms in the neuronal ceroid lipofuscinoses // Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease. 2020. 1866 (9). 165570. DOI: 10.1016/j.bbdis.2019.165570
13. Varilo T., Savukoski M., Norio R., Santavuori P., Peltonen L., Järvelä I. The age of human mutation: genealogical and linkage disequilibrium analysis of the CLN5 mutation in the Finnish population // American Journal of Human Genetics. 1996. 58 (3). 506-512.
14. Augustine E. F., Adams H. R., de los Reyes E., Drago K., Frazier M., Guelbert N., Laine M., Levin T., Mink J. W., Nickel M., Peifer D., Schulz A., Simonati A., Topcu M., Turunen J. A., Williams R., Wirrell E. C., King S. Management of CLN1 Disease: International Clinical Consensus // Pediatric Neurology. 2021. 120. 38-51.

DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2021.04.002

15. Lewis G., Morrill A. M., Conway-Allen S. L., Kim B. Obzor tserliponazy Al'fa: rekombinantnaya fermentnaya zamestitel'naya terapiya cheloveka pri pozdnem infantil'nom neyronal'nom tseroidnom lipofustsinoze 2 tipa [Review of Cerliponase Alfa: Recombinant Human Enzyme Replacement Therapy for Late-Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis Type 2] // Russian Journal of Child Neurology. 2020. 35 (5). 348-353. DOI: 10.1177/0883073819895694

Информация об авторах

Ершевская Александра Болеславовна – кандидат медицинских наук, доцент, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0000-0002-0383-1331, aleksandra71@yandex.ru

Погребняк Людмила Николаевна – ассистент, Новгородский государственный университет

имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0009-0004-5035-1607, lyudmilapogrebnyak@yandex.ru

Оконенко Татьяна Ивановна – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0000-0002-7431-3777, tatyana.okonenko@novsu.ru