



DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13289-97>

Научная статья

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НЕЙРОНАЛЬНОГО ЦЕРОИДНОГО ЛИПОФУСЦИНОЗА 2-го ТИПА У РЕБЕНКА

© Н.А. Белых¹, Ю.Б. Стародубцева², М.А. Сологуб¹, И.В. Пизнюр¹

¹ Рязанский государственный медицинский университет, Рязань, Россия;

² Коломенская центральная районная больница, Коломна, Московская обл., Россия

Для цитирования: Белых Н.А., Стародубцева Ю.Б., Сологуб М.А., Пизнюр И.В. Клинический случай нейронального цероидного липофусциноза 2-го типа у ребенка // Педиатр. – 2022. – Т. 13. – № 2. – С. 89–97. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13289-97>

Нейрональный цероидный липофусциноз — это группа наследственных нейродегенеративных заболеваний, наследуемых по аутосомно-рецессивному типу. Данное заболевание является наиболее частой нейродегенеративной патологией у детей с распространенностью от 1 : 14000 до 1 : 1000000 в мире. В настоящее время идентифицировано 14 генетически различных форм данной патологии, которые характеризуются накоплением аномального липофусциноподобного материала в лизосомах нервных клеток, прогрессирующим и селективным разрушением нейронов. При нейрональном цероидном липофусцинозе наблюдается дефект гена, кодирующего различные ферменты лизосом. Из-за недостаточности фермента трипептидил пептидазы-1 в центральной нервной системе пациента наблюдается накопление патологического аутофлуоресцентного липопигмента, приводящего к нарушениям нормальной функции нейронов. Клинически заболевание манифестирует в возрасте 3–4 лет в виде прогрессирующей миоклонической эпилепсии, умственных и двигательных нарушений, задержки и остановки в психомоторном развитии. В статье описаны данные о распространенности, особенностях терапии данной патологии, а также представлен клинический случай с дебютом заболевания у ребенка в возрасте 2 г. 11 мес. Клинический случай демонстрирует трудности диагностики данной патологии вследствие ее редкости, широкого круга дифференциальной диагностики, длительности и высокой стоимости молекулярно-генетических исследований. Раннее обследование позволило бы объяснить природу эпилепсии, своевременно подобрать рациональную терапию данного заболевания.

Ключевые слова: нейрональный цероидный липофусциноз; ребенок; эпилепсия.

Поступила: 22.02.2022

Одобрена: 16.03.2022

Принята к печати: 29.04.2022

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13289-97>
Research Article

CLINICAL CASE OF NEURONAL CEROID LIPOFUSCINOSIS TYPE II IN A CHILD

© Natalia A. Belykh¹, Yulia B. Starodubtseva², Mikhail A. Sologub¹, Inna V. Pisnyur¹

¹ I.P. Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia;

² Kolomna Central District Hospital, Moscow Region, Russia

For citation: Belykh NA, Starodubtseva YuB, Sologub MA, Pisnyur IV. Clinical case of neuronal ceroid lipofuscinosis type II in a child. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2022;13(2):89-97. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13289-97>

Neuronal ceroid lipofuscinosis is a group of hereditary neurodegenerative diseases inherited by an autosomal recessive trait. This disease is the most common neurodegenerative pathology in children with a prevalence of 1:1,000,000 to 1:14,000 in the world. Currently, 14 genetically different forms of this pathology have been identified, which are characterized by the accumulation of abnormal lipofuscin-like material in the lysosomes of nerve cells, progressive and selective destruction of neurons. In neuronal ceroid lipofuscinosis, there is a defect in the gene that translates various lysosomal enzymes. Due to the insufficiency of the enzyme tripeptidyl peptidase 1, an accumulation of pathological autofluorescent lipopigment is observed in the central nervous system (CNS) of the patient, leading to violations of the normal function of neurons. Clinically, the disease manifests at the age of 3–4 years, in the form of progressive myoclonic epilepsy, mental and motor disorders, delays and stops in development. The article describes data on the prevalence, clinical features and therapy of this pathology, and also presents a clinical case with the onset of the disease in a child aged 2 years 11 months. The clinical case demonstrates the difficulties of diagnosing this pathology due to the rarity of this pathology, a wide range of differential diagnostics, the duration and high cost of molecular genetic studies. An early diagnosing would make it possible to explain the nature of epilepsy, to choose a rational therapy for this disease in a timely manner.

Keywords: neuronal ceroid lipofuscinosis; child; epilepsy.

Received: 22.02.2022

Revised: 16.03.2022

Accepted: 29.04.2022

ВВЕДЕНИЕ

Нейрональный цероидный липофусциноз (НЦЛ), или болезнь Баттена, — это группа моногенных наследственных нейродегенеративных заболеваний. Заболевания имеют схожие клинические проявления: судорожный синдром, нарушение зрения, снижение когнитивных способностей [2].

НЦЛ морфологически характеризуется клеточными липо пигментными включениями, поражением нейронов и прогрессирующей нейродегенерацией. При манифестации в детском возрасте в клинике заболевания отмечаются прогрессирующие умственные и двигательные нарушения и потеря зрения. При старте заболевания у взрослых преобладают когнитивные нарушения (деменция) [11].

На сегодняшний день идентифицировано 14 генетически различных форм НЦЛ. Все формы характеризуются накоплением аномального липофусциноподобного материала в лизосомах нервных клеток, прогрессирующим и селективным разрушением нейронов, особенно в коре головного мозга, мозжечке и сетчатке [11].

Первое описание нейронального цероидного липофусциноза в медицинской литературе было дано Отто Кристианом Стенгелем в начале XIX в. Он описал ювенильное расстройство со слепотой и прогрессирующей деменцией.

В 1903 г. Фредерик Баттен описал подобную клиническую картину в виде «церебральной дегенерации с макулярными изменениями». В 1905 г. немецкие неврологи W. Spielmeyer и H. Vogt также сообщили о подобном расстройстве. В последующем ювенильный нейрональный цероидный липофусциноз назвали болезнью Баттена – Шпильмейера – Фогта. Европейские неврологи J. Janský в 1908 г. и M. Bielschowsky в 1913 г. описали подобное расстройство, но с «поздним инфантильным» началом. Эта форма стала известна как позднеинфантильный нейрональный цероидный липофусциноз, или болезнь Янского – Бишовского. В 1925 г. H. Kufs описал заболевание у взрослых с аналогичными патологическими характеристиками, но без потери зрения, которое имело место при ювенильном цероидном липофусцинозе нейронов и позднеинфантильном цероидном липофусцинозе нейронов. Это состояние получило название цероидный липофусциноз нейронов у взрослых, или болезнь Куфса. Спустя 50 лет, в 1973 г., M. Haltia и P. Santavuori описали инфантильную форму. На сегодняшний день данная патология (классический инфантильный нейрональный цероидный липофусциноз) также известна как болезнь Халтии – Сантавуори [8].

В 1969 г. на основе ультраструктурной картины накопления липофусцина или цероида (осо-

бенность, которая помогла отличить эту группу заболеваний от аналогичных неврологических расстройств) был предложен термин «нейрональный цероидный липофусциноз». До открытия генных мутаций НЦЛ классифицировали по сочетанию возраста манифестации заболевания и ультраструктурных паттернов отложений в нейронах.

Впервые мутация в гене, связанная с болезнью Баттена, была обнаружена в 1995 г. с помощью метода молекулярно-генетического исследования, а в 2012 г. была предложена обновленная классификация с учетом данных молекулярно-генетических исследований пациентов, биохимических и клинических фенотипов. В предлагаемой версии классификация расстройств была упрощена и кодифицирована численно в соответствии с пораженным геном (например, болезнь Баттена — НЦЛ1) [4]. Классификация была структурирована по семи диагностическим осям: 1) пораженный ген; 2) мутация; 3) биохимический фенотип; 4) клинический фенотип; 5) ультраструктурные характеристики; 6) уровень функциональных нарушений; и 7) другие замечания (дополнительные генетические, экологические или клинические признаки). В виду громоздкости ее использования в клинической практике некоторые авторы предложили для рутинного использования комбинировать оси 1 и 4 [5]. В настоящее время НЦЛ классифицируют в соответствии с дефектом гена (см. таблицу) [12].

На сегодняшний день дефицит моделей заболевания ограничивает всестороннее понимание патологических факторов, которые приводят к его прогрессированию. Болезнь Баттена классифицируется на пять основных типов:

1. Врожденный НЦЛ, когда дети рождаются с микроцефалией, вследствие внутриутробного старта заболевания.

2. Инфантильный НЦЛ, когда такие симптомы, как судороги и утрата двигательной функции, появляются в возрасте от 6 до 18 мес. и сопровождаются потерей психомоторных и речевых навыков. У ребенка появляются признаки регрессии, сопровождающиеся эпилептическими приступами и постепенной потерей зрения, гипервозбудимостью, беспокойством, нарушением сна. В возрасте от 15 до 20 мес. происходит утяжеление симптоматики с формированием микроцефалии, тронкальной атаксии, дистонических особенностей, хореоатетоза и миоклоний. К двум годам дети полностью теряют зрение, утрачивают все когнитивные и двигательные навыки. Смерть обычно наступает в возрасте от 9 до 13 лет.

3. Поздний инфантильный НЦЛ — отмечается манифестация симптомов (задержка психомоторного развития, атаксия и судороги) в возрасте

Таблица / Table

Классификация нейрональных цероидных липофусцинозов [12]
 Classification of neuronal ceroid lipofuscinosis [12]

Болезнь / Disease	Фенотип / Phenotype	Ген / Gene	Локус / Location	Наследование / Inheritance	Белок / Protein product	Возраст начала заболевания / Age at onset
НЦЛ1 / NCL1	256730	<i>PPT1</i>	<i>1p34.2</i>	Аутосомно-рецес- сивно / Autosomic recessive	PPT1 (пальмитоил протеин тиоэстера- за-1) — растворимый лизосомальный белок / PPT1 (palmitoyl protein thioes- terase 1) — soluble lysosomal protein	Инфантильный / Variable (Infantile)
НЦЛ2 / NCL2	204500	<i>TPP1</i>	<i>11p15.4</i>	Аутосомно-рецес- сивно / Autosomic recessive	TPP1 (трипептидилпептидаза-1) — растворимый лизосомальный белок / TPP1 (tripeptidase-1) — soluble lyso- somal protein	Классический (поздний ин- фантильный) / Variable (Late Infantile)
НЦЛ3 / NCL3	204200	<i>CLN3</i>	<i>16p11.2</i>	Аутосомно-рецес- сивно / Autosom- ic recessive	Белок лизосомальной мембраны / Lysosomal membrane protein	Ювенильный классический / Juvenile
НЦЛ4А / NCL4A	204300	<i>CLN6</i>	<i>15q23</i>	Аутосомно-рецес- сивно / Autosomic recessive	Эндоплазматический ретикулум-мем- бранный белок / Endoplasmic reticu- lum membrane protein	Взрослый / Adult
НЦЛ4В / NCL4B	162350	<i>DNAJC5</i>	<i>20q13.33</i>	Аутосомно-доми- нантно / Autosomic dominant	Цитозольный, связанный с везикуляр- ными мембранами / Cytosolic, associ- ated with vesicular membranes	Взрослый / Adult
НЦЛ5 / NCL5	256731	<i>CLN5</i>	<i>13q22.3</i>	Аутосомно-рецес- сивно / Autosomic recessive	Растворимый лизосомальный белок / Soluble lysosomal protein	Классический (поздний инфан- тильный) / Vari- able (Late Infantile)
НЦЛ6 / NCL6	601780	<i>CLN6</i>	<i>15q23</i>	Аутосомно-рецес- сивно / Autosomic recessive	Трансмембранный белок / Endoplasmic reticulum membrane protein	Классический (поздний инфан- тильный) / Vari- able (Late Infantile)
НЦЛ7 / NCL7	610951	<i>MFSD8</i>	<i>4q28.2</i>	Аутосомно-рецес- сивно / Autosomic recessive	Лизосомальный мембранный белок/ Lysosomal membrane protein	Классический (поздний инфан- тильный/ювениль- ный) / Variable (Late Infantile/ Juvenile)
НЦЛ8 / NCL8	600143	<i>CLN8</i>	<i>8p23.3</i>	Аутосомно-рецес- сивно / Autosomic recessive	Эндоплазматический ретикулум-мем- бранный белок / Endoplasmic reticu- lum membrane protein	Классический (поздний инфан- тильный/ювениль- ный) / Variable (Late Infantile/ Juvenile)
	610003*					
НЦЛ10 / NCL10	610127	<i>CTSD</i>	<i>11p15.5</i>	Аутосомно-рецес- сивно / Autosomic recessive	CTSD (катепсин D) — растворимый лизосомальный белок / CtsD (cathep- sin D) — soluble lysosomal protein	Врожденный/ Congenital
НЦЛ11 / NCL11	614706	<i>GRN</i>	<i>17q21.31</i>	Аутосомно-рецес- сивно / Autosomic recessive	GRN (програнулин) — растворимый лизосомальный белок / Soluble lyso- somal protein	Взрослый / Adult
НЦЛ13 / NCL13	615362	<i>CTSF</i>	<i>11q13.2</i>	Аутосомно-рецес- сивно / Autosomic recessive	CTSF (катепсин F) — растворимый лизосомальный белок / CtsF (soluble lysosomal protein)	Взрослый / Adult
НЦЛ14 / NCL14	611726	<i>KCTD7</i>	<i>7q11.21</i>	Аутосомно-рецес- сивно / Autosomic recessive	KCTD7 (белок калиевых каналов) — cito- зольный, частично связан с мембранами / KCTD7 (Potassium Channel Protein) Cyto- solic, partially associated with membranes	Инфантильный / Infantile

*Северный вариант эпилепсии. НЦЛ 9 (609055) — молекулярно не охарактеризован. *Примечание.* НЦЛ — нейрональный цероидный липофусциноз. *Northern epilepsy variant. *Note.* NCL9 (609055) — not molecularly characterized. NCL — Neuronal ceroid lipofuscinosis.

от 2 до 4 лет. Клиника быстро прогрессирует до потери двигательных, когнитивных и речевых функций.

4. Ювенильный тип НЦЛ — наиболее распространенная форма болезни Баттена. Симптомы возникают в возрасте от 5 до 10 лет и обычно проявляются потерей зрения и судорогами. В дальнейшем проявляются трудности в обучении, двигательные нарушения, включающие экстрапирамидные и пирамидные симптомы (ригидность, брадикинезия, медленные шаги со сгибанием в тазобедренных суставах и коленях, шаркающая походка). Эти симптомы появляются в период полового созревания и постепенно приводят к утрате самостоятельного передвижения. Больные обычно умирают на третьем десятилетии жизни.

5. Взрослый тип НЦЛ прогрессирует медленнее. Клиническая картина этого типа характеризуется генерализованными тоническими припадками, миоклонусом, выраженным слабоумием. Связанные с этим признаки включают проблемы с речью, мозжечковую дисфункцию и паркинсонизм [9].

НЦЛ — одна из наиболее частых нейродегенеративных патологий у детей с распространенностью от 1 : 14 000 до 1 : 1 000 000 в мире. Большинство НЦЛ наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Сообщалось об аутосомно-доминантном типе наследования, вызванном мутациями в гене *DNAJC5* [5].

Среди всех клинических форм наиболее распространенной в мире остается НЦЛ 2-го типа (НЦЛ2), или болезнь Янского – Бильшовского. Данная патология является прогрессирующим заболеванием, наследуемым по аутосомно-рецессивному типу. Имеет место снижение активности лизосомальной трипептидилпептидазы-1, кодируемой геном *TPP1*. Из-за недостаточности фермента в центральной нервной системе накапливается патологический аутофлуоресцентный липо пигмент, состоящий из белков сапозина-А, сапозина-В и субъединицы АТФ-синтетазы. Вследствие «переполнения» данным липо пигментом лизосом клетки происходит нарушение процессов гидролиза и метаболизма внутри самого нейрона [13].

При классической поздней инфантильной форме заболевания НЦЛ2 накопление приводит к быстропрогрессирующему нейродегенеративному расстройству с однотипным течением заболевания. Как правило, дебют клинических симптомов отмечается в возрасте от 2 до 4 лет с неспровоцированных судорожных припадков. Часто задержка речи предшествует появлению судорог. В последующем у пациентов наблюдается быстрое снижение когнитивных, речевых, двигательных и зрительных

функций с полной утратой двигательных и речевых функций к 6–7 годам и последующей слепотой. Смерть наступает в возрасте от 8 до 13 лет [13].

В Соединенных Штатах Америки распространенность варьирует в пределах 1,6–2,4 : 100 000 новорожденных; в скандинавских странах данная патология регистрируется чаще: от 2,5 : 100 000 в Дании и 2,2 : 100 000 в Швеции до 3,9 : 100 000 в Норвегии и 4,8 : 100 000 в Финляндии и 7 : 100 000 в Исландии [10].

По данным А.А. Козиной и соавт. [5], заболеваемость НЦЛ2 в России составляет 0,24 на 100 000 человек.

Ранее для пациентов с болезнью НЦЛ2 была доступна только поддерживающая терапия. В 2017 г. впервые одобрена интрацеребровентрикулярная заместительная терапия ферментом церлипоназой-альфа, рекомбинантным человеческим ферментом TPP1 (трипептидилпептидаза-1) [4].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НЦЛ2

Пациентка, 23.06.2015 г. р. Ребенок от 4-й беременности (1-я беременность — мальчик, здоров; 2-я — медицинский аборт; 3-я — девочка, здорова), протекавшей с угрозой прерывания беременности со II триместра. Ребенок от 3 самостоятельных родов на сроке 39 недель гестации. Масса тела при рождении 3150 г, длина тела — 49 см. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов.

В первые месяцы жизни развитие ребенка соответствовало возрасту: девочка удерживала голову с 3 мес., переворачивалась со спины на живот и обратно с 4 мес., сидела с 6 мес., ходила самостоятельно с 10 мес., гулила с 6 мес. В 1 год произносила слоги, с 2 лет — простые предложения.

В возрасте 2 г. 11 мес. на фоне полного здоровья у ребенка была отмечена однократная рвота, адверсия взора вверх, клонические подергивания конечностей, утрата сознания.

В 3 г. 4 мес. у ребенка развился пароксизм — посинение носогубного треугольника, утрата сознания, подергивание конечностей. Выставлен диагноз: «Эпилепсия». Проведена электроэнцефалография: в течение 20 мин. — без патологий, в течение 2 ч — выявлена тета-активность в лобных отделах полушарий.

По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга, проведенного в 3 г. 5 мес., — картина участков структурных изменений глубокого белого вещества теменных долей (дифференцировать между задержкой миелинизацией и гипомиелинизацией). Умеренно выраженная компенсированная бивентрикулярная гидроцефалия. Расширение субарахноидального конвексимального пространства.

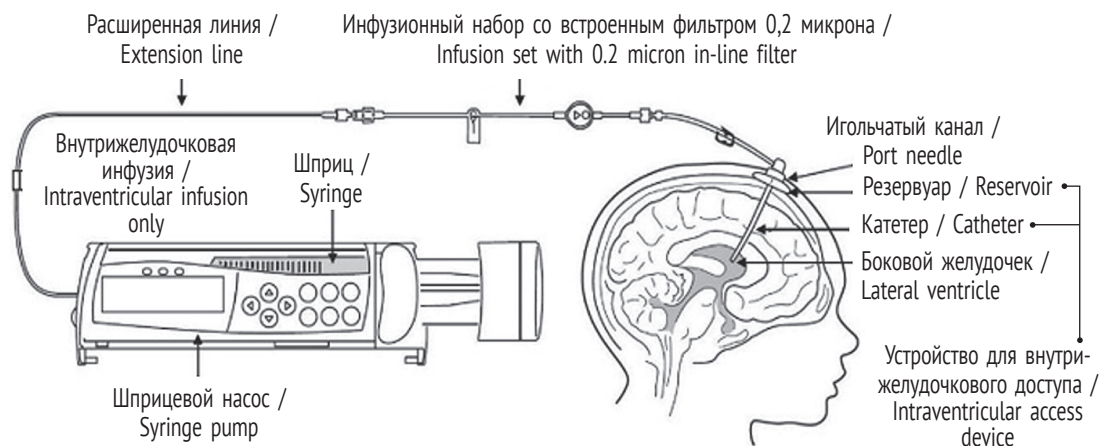


Рис. 1. Интравентрикулярное введение церлипоназы альфа
Fig. 1. Intraventricular administration of cerliponase alpha

На фоне приема вальпроевой кислоты в дозе 100 мг/сут у ребенка отмечались приступы в виде «подкашивания» ног, заведения вверх глаз, замираний, сохранялись до 5–6 раз в сутки. В связи с отсутствием ответа на терапию была повышена доза препарата до 150 мг/сут.

В возрасте 3 г. 6 мес. общее состояние пациента без улучшений, сохранялись приступы эпилепсии. На электроэнцефалограмме — выраженные изменения биоэлектрической активности мозга, отмечается раздражение диэнцефальных структур мозга, снижен порог судорожной активности. Была увеличена доза вальпроевой кислоты до 400 мг/сут. В 3 г. 7 мес. — добавлен топирамат в дозе 200 мг/сут.

В дальнейшем в 3 г. 9 мес. из-за увеличения частоты эпилептических приступов была проведена замена терапии (леветирацетам в дозе 500 мг/сут).

В 4 г. 1 мес. девочка госпитализирована в РДКБ (Москва), в связи с сохраняющимся судорожным синдромом, утратой навыков. На фоне приема пульс-терапии гидрокортизоном [в дозе 14,6 мг/(кг · сут)] отмечено улучшение состояния, сокращение количества эпилептических приступов. Девочка начала самостоятельно

передвигаться с поддержкой. При проведении генетического анализа крови была выявлена гомозиготная мутация с.622C>T/с.622C>T (pArg208) в гене *TPP1*.

В 4 г. 4 мес. пациентка получала лечение в отделении медицинской генетики РДКБ, где была скорректирована противоэпилептическая терапия (вальпроевая кислота в дозе 540 мг/сут, левитирацетам в дозе 900 мг/сут), назначена церлипонеза альфа — в дозе 300 г интравентрикулярно, 1 раз в 2 нед., длительно, постоянно пожизненно (рис. 1, 2).

В дальнейшем пациентка постоянно получала терапию, на фоне которой значительно сократилось количество эпилептических приступов. У ребенка сохраняются двигательные нарушения, не восстановилась утраченная письменная и устная речь, тяжелые нарушения зрительной функции.

Неврологический статус: в сознании, общемозговых и менингеальных симптомов нет. Предметы берет с интенционным тремором, удерживает кратковременно. Сходящееся косоглазие слева, поперхивания во время приема пищи. При осмотре негативная, вокализмы, двигательное возбуждение. Своих-чужих отличает.

ОБСУЖДЕНИЕ

Многие нейродегенеративные заболевания детского возраста имеют схожие симптомы, поэтому отсроченная диагностика болезни Баттена не редкость. Окончательный диагноз может быть сложной задачей у детей, которые требуют тщательной неврологической и офтальмологической оценки квалифицированного и знающего специалиста [1].

НЦЛ2 проявляется после периода, казалось бы, нормального развития, несмотря на отсутствие белка, который важен для деятельности головного

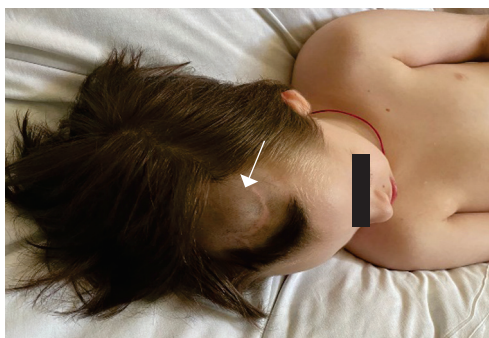


Рис. 2. Установлен интравентрикулярный резервуар у пациентки
Fig. 2. An intraventricular reservoir was installed in patient

мозга. При этом существует небольшое терапевтическое окно, когда проведение специфического лечения способно остановить и/или предотвратить прогрессирование заболевания. Следовательно, ранняя диагностика имеет решающее значение для оптимальных терапевтических результатов [3]. В связи с этим клиницист должен быть знаком с клиническими особенностями заболевания и для проведения генетического обследования подозревать диагноз [4].

На сегодняшний день предлагается много способов терапии для данной патологии, включая генную, стволовыми клетками, противовоспалительными средствами и малыми молекулами, но большинство из них в настоящее время находится на ранних стадиях клинической разработки. Тем не менее церлипоказа альфа, рекомбинантный человеческий TRP1, является первым и недавно одобренным средством в США, европейских странах, Бразилии, Австралии, Мексике, Канаде, Колумбии и Японии для лечения пациентов с классической формой болезни НЦЛ2. Церлипоказа альфа синтезируется с помощью яичника китайского хомяка. Клетки яичника китайского хомяка — это эпителиальная клеточная линия, полученная из яичника, часто используемая в биологических и медицинских исследованиях. В ходе исследований продемонстрировано, что регулярная внутрижелудочковая доставка этого фермента может замедлить снижение двигательной и речевой функции у пациентов с НЦЛ2 [6].

Кроме того, в настоящее время еще несколько продуктов для замены пораженных генов находится на стадии разработки и раннего тестирования. Одним из средств является использование аденоассоциированных вирусов (AAV9) в качестве нейротропного генного вектора. Конкретные векторы, генные продукты, дозы, пути введения и целевые популяции, вероятно, будут варьировать в разных исследованиях. Конечной целью генной терапии при НЦЛ прогнозируется введение функционального гена в достаточное большое количество нейронов для предотвращения нейродегенерации [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Трудность диагностики данной патологии заключалась в отсроченном проведении молекулярно-генетического обследования на панели эпилепсии, что следует включать в план обследования при раннем начале приступов у детей без выраженных структурных изменений коры головного мозга и наличия эпилепсии. Это позволит объяснить природу эпилепсии, подобрать рациональную терапию для данного заболевания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на публикацию медицинских данных и фотографий.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript and photos.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Захаров А.С., Короткова Н.В., Мжаванадзе Н.Д., Никифоров А.А. Биохимические и патофизиологические аспекты дисферлин-ассоциированных мышечных дистрофий // Наука Молодых (Eruditio Juvenium). 2021. № 1. С. 157–169. DOI: 10.23888/HMJ202191157-169
2. Краева Л.С., Алифинова В.М., Королева Е.С., Кузьмина А.В. Нейрональный цероидный липофусциноз 2-го типа // Бюллетень сибирской медицины. 2019. Т. 18, № 4. С. 244–248. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-4-244-248
3. Сычев В.В., Сычев В.Н., Шатрова Н.В. Особенности организации биоэлектрической активности головного мозга при субклинической стадии эпилепсии // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2017. Т. 25, № 3. С. 399–403. DOI: 10.23888/PAVLOVJ20173399-403
4. Johnson T.B., Cain J.T., White K.A., et al. Therapeutic landscape for Batten disease: current treatments and future prospects // Nat Rev Neurol. 2019. Vol. 15. P. 161–178. DOI: 10.1038/s41582-019-0138-8

5. Kozina A.A., Okuneva E.G., Baryshnikova N.V., et al. Neuronal ceroid lipofuscinosis in the Russian population: Two novel mutations and the prevalence of heterozygous carriers // *Mol Genet Genomic Med*. 2020. Vol. 8, No. 7. ID e1228. DOI: 10.1002/mgg3.1228
6. Lourenço C.M., Pessoa A., Mendes C.C., et al. Revealing the clinical phenotype of atypical neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 disease: Insights from the largest cohort in the world // *Paediatr Child Health*. 2021. Vol. 57, No. 4. P. 519–525. DOI: 10.1111/jpc.15250
7. Masten M.C., Mink J.W., Augustine E.F. Batten disease: an expert update on agents in preclinical and clinical trials // *Expert Opin Investig Drugs*. 2020. Vol. 29, No. 12. P. 1317–1322. DOI: 10.1080/13543784.2020.1837110
8. Mink J.W., Augustine E.F., Adams H.R., et al. Classification and natural history of the neuronal ceroid lipofuscinoses // *Child Neurol*. 2013. Vol. 28, No. 9. P. 1101–1105. DOI: 10.1177/0883073813494268
9. Morsy A., Carmona A.V., Trippier P.C. Patient-Derived Induced Pluripotent Stem Cell Models for Phenotypic Screening in the Neuronal Ceroid Lipofuscinoses // *Molecules*. 2021. Vol. 26, No. 20. ID 6235. DOI: 10.3390/molecules26206235
10. Nita D.A., Mole S.E., Minassian B.A. Neuronal ceroid lipofuscinoses // *Epileptic Disord*. 2016. Vol. 18, No. S2. P. 73–88. DOI: 10.1684/epd.2016.0844
11. Qureshi Y.H., Baez P., Reitz C. Endosomal Trafficking in Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, and Neuronal Ceroid Lipofuscinosis // *Mol Cell Biol*. 2020. Vol. 40, No. 19. ID e00262–20. DOI: 10.1128/MCB.00262-20
12. Rodrigues D., de Castro M.J., Crujeiras P., et al. The LINCE Project: A Pathway for Diagnosing NCL2 Disease // *Front Pediatr*. 2022. Vol. 10. ID 876688. DOI: 10.3389/fped.2022.876688
13. Schaefer J., van der Giessen L.J., Klees C., et al. Presymptomatic treatment of classic late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis with cerliponase alfa // *Orphanet J Rare Dis*. 2021. Vol. 16. ID 221. DOI: 10.1186/s13023-021-01858-6
14. Kozina AA, Okuneva EG, Baryshnikova NV, et al. Neuronal ceroid lipofuscinosis in the Russian population: Two novel mutations and the prevalence of heterozygous carriers. *Mol Genet Genomic Med*. 2020;8(7):e1228. DOI: 10.1002/mgg3.1228
15. Lourenço CM, Pessoa A, Mendes CC, et al. Revealing the clinical phenotype of atypical neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 disease: Insights from the largest cohort in the world. *Paediatr Child Health*. 2021;57(4):519–525. DOI: 10.1111/jpc.15250
16. Masten MC, Mink JW, Augustine EF. Batten disease: an expert update on agents in preclinical and clinical trials. *Expert Opin Investig Drugs*. 2020;29(12):1317–1322. DOI: 10.1080/13543784.2020.1837110
17. Mink JW, Augustine EF, Adams HR, et al. Classification and natural history of the neuronal ceroid lipofuscinoses. *Child Neurol*. 2013;28(9):1101–1105. DOI: 10.1177/0883073813494268
18. Morsy A, Carmona AV, Trippier PC. Patient-Derived Induced Pluripotent Stem Cell Models for Phenotypic Screening in the Neuronal Ceroid Lipofuscinoses. *Molecules*. 2021;26(20):6235. DOI: 10.3390/molecules26206235
19. Nita DA, Mole SE, Minassian BA. Neuronal ceroid lipofuscinoses. *Epileptic Disord*. 2016;18(S2):73–88. DOI: 10.1684/epd.2016.0844
20. Qureshi YH, Baez P, Reitz C. Endosomal Trafficking in Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, and Neuronal Ceroid Lipofuscinosis. *Mol Cell Biol*. 2020;40(19):e00262–20. DOI: 10.1128/MCB.00262-20
21. Rodrigues D, de Castro MJ, Crujeiras P, et al. The LINCE Project: A Pathway for Diagnosing NCL2 Disease. *Front Pediatr*. 2022;10:876688. DOI: 10.3389/fped.2022.876688
22. Schaefer J, van der Giessen LJ, Klees C, et al. Presymptomatic treatment of classic late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis with cerliponase alfa. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16:221. DOI: 10.1186/s13023-021-01858-6
23. Sychev VV, Sychev VN, Shatrova NV. Peculiarities of organization of bioelectric brain activity in sub-clinical stage of epilepsy. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2017;25(3):399–403. (In Russ.) DOI: 10.23888/PAVLOVJ20173399-403
24. Johnson TB, Cain JT, White KA, et al. Therapeutic landscape for Batten disease: current treatments and future prospects. *Nat Rev Neurol*. 2019;15:161–178. DOI: 10.1038/s41582-019-0138-8

REFERENCES

1. Zakharov AS, Korotkova NV, Mzhavanadze ND, Nikiforov AA. Biochemical and pathophysiological aspects of dysferlin-associated muscular dystrophy. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2021;(1):157–169. (In Russ.) DOI: 10.23888/HMJ202191157-169
2. Kraeva LS, Koroleva ES, Alifirova VM, Kuzmina AV. A clinical case of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019;18(4):244–248. (In Russ.) DOI: 10.20538/1682-0363-2019-4-244-248
3. Sychev VV, Sychev VN, Shatrova NV. Peculiarities of organization of bioelectric brain activity in sub-clinical stage of epilepsy. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2017;25(3):399–403. (In Russ.) DOI: 10.23888/PAVLOVJ20173399-403
4. Johnson TB, Cain JT, White KA, et al. Therapeutic landscape for Batten disease: current treatments and future prospects. *Nat Rev Neurol*. 2019;15:161–178. DOI: 10.1038/s41582-019-0138-8
5. Kozina AA, Okuneva EG, Baryshnikova NV, et al. Neuronal ceroid lipofuscinosis in the Russian population: Two novel mutations and the prevalence of heterozygous carriers. *Mol Genet Genomic Med*. 2020;8(7):e1228. DOI: 10.1002/mgg3.1228
6. Lourenço CM, Pessoa A, Mendes CC, et al. Revealing the clinical phenotype of atypical neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 disease: Insights from the largest cohort in the world. *Paediatr Child Health*. 2021;57(4):519–525. DOI: 10.1111/jpc.15250
7. Masten MC, Mink JW, Augustine EF. Batten disease: an expert update on agents in preclinical and clinical trials. *Expert Opin Investig Drugs*. 2020;29(12):1317–1322. DOI: 10.1080/13543784.2020.1837110
8. Mink JW, Augustine EF, Adams HR, et al. Classification and natural history of the neuronal ceroid lipofuscinoses. *Child Neurol*. 2013;28(9):1101–1105. DOI: 10.1177/0883073813494268
9. Morsy A, Carmona AV, Trippier PC. Patient-Derived Induced Pluripotent Stem Cell Models for Phenotypic Screening in the Neuronal Ceroid Lipofuscinoses. *Molecules*. 2021;26(20):6235. DOI: 10.3390/molecules26206235
10. Nita DA, Mole SE, Minassian BA. Neuronal ceroid lipofuscinoses. *Epileptic Disord*. 2016;18(S2):73–88. DOI: 10.1684/epd.2016.0844
11. Qureshi YH, Baez P, Reitz C. Endosomal Trafficking in Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, and Neuronal Ceroid Lipofuscinosis. *Mol Cell Biol*. 2020;40(19):e00262–20. DOI: 10.1128/MCB.00262-20
12. Rodrigues D, de Castro MJ, Crujeiras P, et al. The LINCE Project: A Pathway for Diagnosing NCL2 Disease. *Front Pediatr*. 2022;10:876688. DOI: 10.3389/fped.2022.876688
13. Schaefer J, van der Giessen LJ, Klees C, et al. Presymptomatic treatment of classic late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis with cerliponase alfa. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16:221. DOI: 10.1186/s13023-021-01858-6

◆ Информация об авторах

Наталья Анатольевна Бельх — д-р мед. наук, доцент, заведующая кафедрой факультетской и поликлинической педиатрии с курсом педиатрии ФДПО. ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия. E-mail: nbelyh68@mail.ru

◆ Information about the authors

Natalia A. Belykh — MD, PhD, Dr. Med. Sci., Associate Professor, Head of the Department of faculty and polyclinic Pediatrics with the course of Pediatrics of the FDPO. I.P. Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia. E-mail: nbelyh68@mail.ru

◆ Информация об авторах

Юлия Борисовна Стародубцева — педиатр, заведующая педиатрическим отделением № 4. ГБУЗ МО «Коломенская центральная районная больница», Коломна, Московская обл., Россия. E-mail: dokstarodub@gmail.com

Михаил Алексеевич Сологуб — студент V курса. ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия. E-mail: mihailsologub99@gmail.com

*Инна Владимировна Пизнюр — ассистент на кафедре факультетской и поликлинической педиатрии с курсом педиатрии ФДПО. ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия. E-mail: innaabramova@yandex.ru

◆ Information about the authors

Yulia B. Starodubtseva — Pediatrician, Head of the Pediatric Department No. 4. Kolomenskaya Central district Hospital, Kolomna, Moscow Region, Russia. E-mail: dokstarodub@gmail.com

Mikhail A. Sologub — Student V courses. I.P. Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia. E-mail: mihailsologub99@gmail.com.

Inna V. Piznyur — Assistant Professor of the Department of Faculty and Polyclinic Pediatrics with the Course of Pediatrics of the FDPO. I.P. Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia. E-mail: innaabramova@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author