

Сайфуллина Е.В.^{1,2}, Магжанов Р.В.¹, Марданова А.К.², Прошлякова Т.Ю.³, Захарова Е.Ю.³,
Клюшников С.А.⁴, Иллариошкин С.Н.⁴

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Республика Башкортостан, Россия; ²ГБУЗ «Республиканский перинатальный центр», Уфа, Республика Башкортостан, Россия; ³ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», лаборатория наследственных болезней обмена веществ, Москва, Россия; ⁴ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия
¹450000, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, 3; ²450076, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Чернышевского, 41; ³115478, Москва, ул. Москворечье, 1; ⁴125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

Клинический случай взрослой формы болезни Ниманна–Пика типа С

Представлен краткий обзор современных данных об этиологии и патогенезе редкой нейровисцеральной лизосомной патологии — болезни Ниманна–Пика типа С (НП-С). Освещены основные клинические проявления и классификация заболевания. Приведена информация о разработанной патогенетической субстрат-редуцирующей терапии НП-С препаратом миглустат. Представлено собственное клиническое наблюдение взрослой формы заболевания у пациентки 32 лет. Подробно освещены клинический синдром и результаты лабораторно-инструментальных исследований, позволивших установить точный диагноз и определить показания к назначению патогенетической терапии.

Ключевые слова: лизосомные болезни накопления; болезнь Ниманна–Пика типа С; вертикальный супрануклеарный парез взора; спленомегалия; атаксия; дистония; деменция; психические нарушения; оксистеролы; молекулярно-генетический анализ.

Контакты: Елена Владимировна Сайфуллина; riledin@mail.ru

Для ссылки: Сайфуллина ЕВ, Магжанов РВ, Марданова АК и др. Клинический случай взрослой формы болезни Ниманна–Пика типа С. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(3):66–70.

A clinical case of adult onset Niemann–Pick disease type C

Saifullina E.V.^{1,2}, Magzhanov R.V.¹, Mardanova A.K.², Proshlyakova T.Yu.³, Zakharova E.Yu.³, Klyushnikov S.A.⁴, Illarioshkin S.N.⁴

¹Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia; ²Republican Perinatal Center, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia; ³Laboratory of Hereditary Metabolic Diseases, Research Center of Medical Genetics, Moscow, Russia;

⁴Research Center of Neurology, Moscow, Russia

¹3, Lenin St., Ufa 450000, Republic of Bashkortostan;

²41, Chernyshevsky St., Ufa 450076, Republic of Bashkortostan;

³1, Moskvorechye St., Moscow 115478;

⁴80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367

The paper presents a brief review of an update of the etiology and pathogenesis of Niemann–Pick disease type C (NPC), a rare neurovisceral lysosomal storage disease. It highlights the main clinical manifestations and classification of the disease. There is information about developed pathogenic miglustat substrate reduction therapy for NPC. The authors describe their clinical case of adult-onset NPC in a 32-year-old female patient. The clinical syndrome and the results of laboratory and instrumental studies that could establish an accurate diagnosis and determine indications for pathogenetic therapy are given in detail.

Keywords: lysosomal storage disease; Niemann–Pick disease type C; vertical supranuclear gaze palsy; splenomegaly; ataxia; dystonia; dementia; mental disorders; oxysterols; molecular genetic analysis.

Contact: Elena Vladimirovna Saifullina; riledin@mail.ru

For reference: Saifullina EV, Magzhanov RV, Mardanova AK, et al. A clinical case of adult onset Niemann–Pick disease type C. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016;8(3):66–70.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-3-66-70>

Болезнь Ниманна–Пика типа С (НП-С) — одна из нозологических форм наследственных нейровисцеральных заболеваний, относящихся к лизосомным болезням накопления, причиной развития которой является нарушение внутриклеточного транспорта холестерина с накоплением его неэстерифицированной фракции, гликофинголипидов, сфингомиелина в ЦНС, органах ретикулоэндотелиальной системы (печени и селезенке), легких [1–3]. Тип передачи

мутантного гена — аутосомно-рецессивный, в подавляющем большинстве случаев (около 95%) заболевание обусловлено биаллельными мутациями в гене *NPC1* (18q11-q12) [4], приблизительно в 5% случаев — в гене *NPC2* (14q24.3) [5]. В норме белки, кодируемые генами *NPC1* и *NPC2*, регулируют интрацеллюлярное перераспределение холестерина и гликофинголипидов через метаболизм оксистеролов [6, 7]. Результатом мутаций в любом из данных генов является развитие сход-

ных типовых клеточных патологических процессов, включающих блокирование эстерификации холестерина, нарушение внутриклеточного транспорта липидов, развитие апоптотического каскада, что и приводит к постепенной гибели клеток органов-мишеней [8, 9]. Заболевание имеет хроническое неуклонно прогрессирующее течение, характеризующееся развитием глубокой инвалидизации и преждевременной смертью пациентов.

В настоящее время в зависимости от возраста дебюта НП-С выделяют перинатальную, младенческую (раннюю и позднюю), ювенильную и взрослую формы заболевания [10]. Наиболее часто встречается ювенильная форма, которая дебютирует в возрасте 6–15 лет (чаще до 10 лет). Взрослая форма заболевания с началом после 15 лет выявляется у 10% больных [11, 12].

НП-С характеризуется крайней степенью вариабельности висцеральных, неврологических и психических нарушений, имеющей зависимость от возраста появления первых клинических признаков. Висцеральные симптомы преобладают при наиболее тяжелой ранней манифестации заболевания, неврологические и психические нарушения выходят на передний план по мере увеличения возраста дебюта заболевания. Как правило, перинатальная и ранняя младенческая формы НП-С для младенцев летальны, проявляются фетальным асцитом в анамнезе, гепатоспленомегалией новорожденных с длительной желтухой или холестаазом, развитием легочного инфильтративного процесса, мышечной гипотонией. При дебюте заболевания в 2–6 лет (поздняя младенческая форма) наблюдаются прогрессирующие неврологические нарушения и задержка психомоторного развития, гепатоспленомегалия или изолированная спленомегалия, часто носящая характер «деликатного» увеличения селезенки, выявляемого только при УЗИ внутренних органов [13], которое практически не коррелирует с неврологическим дефицитом, тяжестью или стадией заболевания.

На юношескую форму НП-С приходится более 2/3 всех манифестаций заболевания, она характеризуется «классическими» клиническими проявлениями. Типичными симптомами при дебюте данной формы являются неуклюжесть, сложности с выполнением нормативов на уроках физкультуры в школе. В дальнейшем двигательные расстройства нарастают, развиваются атаксия и фокальные, а затем и генерализованные проявления дистонии, возможны хореоатетоидные гиперкинезы, миоклонии, тремор, присоединение брадикинетического синдрома, моторной апраксии. Весьма характерным (более чем у 90% пациентов) ранним признаком НП-С является супрануклеарный офтальмопарез с нарушением вертикального взора, более выраженным при попытке слежения вниз. Сочетание вертикального супрануклеарного паралича взора с атаксией и дистонией у пациентов молодого возраста считается одним из наиболее патогномичных проявлений НП-С. По мере развития заболевания присоединяются бульбарные и псевдобульбарные расстройства, прогрессирует когнитивный дефицит вплоть до развития грубой деменции.

Задержка психомоторного и речевого развития — характерное психоневрологическое проявление заболевания у детей. Часто катастрофическое снижение школьной успеваемости является первым симптомом НП-С. У 30–50% пациентов возникают парциальные или генерализованные эпилептические припадки, у половины детей наблюдается гела-

стическая катаплексия — приступы генерализованной мышечной атонии, приводящие к падениям без утраты сознания, провоцируемые преимущественно позитивными психоэмоциональными реакциями. Подростковые и взрослые формы заболевания могут дебютировать сходными неврологическими нарушениями, хотя и с более медленным прогрессированием, вплоть до 5–6-й декады жизни. У подростков и взрослых могут наблюдаться также явные психические нарушения — аффективные расстройства (депрессия, биполярные расстройства), проявления обсессивно-компульсивного синдрома, шизофреноподобные психозы с бредом и галлюцинациями, агрессией [12, 14].

Эпидемиология НП-С изучена недостаточно, однако имеющиеся данные, включающие подтвержденные пренатальные случаи, закончившиеся внутриутробной смертью плода, свидетельствуют о том, что в популяции Западной Европы заболеваемость составляет до 1 случая на 100 тыс. живых новорожденных [10]. Поскольку НП-С относится к орфанным болезням, истинная частота ее в популяции может быть весьма недооценена вследствие сложности диагностики и недостаточной осведомленности неврологов и педиатров о данной нозологии. В литературе опубликовано большое количество исследований, посвященных этиологии, патогенезу, диагностике и дифференциальной диагностике НП-С, разработаны индекс вероятности наличия заболевания [15] и клинические рекомендации по диагностике и ведению пациентов [16]. В последние годы появились отечественные публикации, касающиеся различных аспектов клинических проявлений и диагностики НП-С [3, 14, 17–22].

НП-С является одним из немногих нейродегенеративных заболеваний, для которых разработано этиопатогенетическое лечение с применением препарата миглустат¹ в качестве субстратредуцирующей терапии. Миглустат, являясь N-алкилированным иминосахаром, конкурентно ингибирует глюкозилцерамидсинтазу, катализирующую первый этап синтеза большинства гликофинголипидов, что уменьшает их интрацеллюлярное накопление. Препарат стабилизирует глазодвигательные функции, когнитивную сферу, глотание, уменьшает выраженность двигательных нарушений, увеличивает продолжительность жизни пациентов, эффективен при психических нарушениях [23–25]. Необходимым показанием для назначения миглустата является наличие у пациента неврологических нарушений [16].

Представляем собственное клиническое наблюдение случая НП-С у взрослой пациентки.

Пациентка Г., 32 лет, единственная дочь у родителей, состоящих в неродственном браке. При осмотре сама жаловалась на выраженное затруднение глотания и речи. Родители дополняли жалобы на значительную потерю массы тела у дочери (более 30 кг за 5 лет), связанную с нарушением глотания и хроническим недоеданием, повторные эпизоды аспирации пищи с развитием жизнеугрожающих ситуаций, а также шаткую походку с частыми падениями, изменение поведения и снижение памяти.

Со слов матери, беременность трижды осложнялась угрозой прерывания, роды осуществлены посредством кесарева сечения. После рождения у девочки в течение 18 дней наблюда-

¹Завеска (Актелион Фармасьютикалз Лтд.)

лась желтуха. Раннее развитие проходило без особенностей, начала говорить с 1,5 лет, читать — с 4 лет.

В детстве пациентка развивалась нормально, соматически была здорова, из перенесенных заболеваний отмечались лишь простудные болезни и корь, менархе — в 14 лет. В школе училась посредственно. При активном расспросе мать сообщила, что по физкультуре дочь чаще получала тройки, так как была неловкой, особые проблемы испытывала при беге. Отмечались неконтактность и замкнутость при общении со сверстниками. С 14 лет начались трудности в обучении, однако пациентка закончила музыкальную школу и поступила в музыкальное училище. С 16 лет появились нечеткость речи, слюнотечение, изменилось настроение: стала плаксивой, перестала общаться с подругами, выходить на улицу, существенно ухудшилась успеваемость в колледже. Родители отмечали раздражительность и агрессивность дочери. Постепенно нарушение речи усиливалось, появились эпизоды поперхивания во время еды, походка стала шаткой. Снижение памяти, прогрессирующие неврологические и поведенческие расстройства явились причиной прекращения обучения: после окончания музыкального колледжа пациентка поступила в педагогический институт, однако, не справившись с нагрузками, была вынуждена его оставить. В 22 года развилось острое психотическое состояние: перестала узнавать родственников, появились беспокойство и возбуждение. Была госпитализирована в психиатрический стационар, после выписки находилась под наблюдением врача-психиатра по месту жительства и принимала нейрелептик (рисперидон). Тем не менее отмечались повторные психотические эпизоды, и на протяжении последующих 10 лет пациентка четыре раза поступала на лечение в психиатрический стационар. Наряду с психическими нарушениями нарастали и когнитивные расстройства: с трудом запоминала новую информацию, не могла воспроизвести ранее полученные сведения. Но особенно родственников беспокоило появление и прогрессирование неврологической симптоматики — нарушений речи, глотания и координации. Нейровизуализационное исследование (компьютерная томография головного мозга в 2005 г., магнитно-резонансная томография головного мозга в 2007 г.) показало наличие кисты прозрачной перегородки, небольшое расширение задних рогов боковых желудочков.

В возрасте 23 лет пациентка впервые обратилась по направлению невролога в медико-генетическую консультацию Республиканского перинатального центра (Уфа) с подозрением на нейродегенеративное заболевание. Проводилась дифференциальная диагностика между гепатолентикулярной дегенерацией (болезнь Вильсона—Коновалова) и спиноцеребеллярной дегенерацией. Биохимические показатели медного обмена и уровня церулоплазмينا были в пределах нормы, кольца Кайзера—Флейшера при осмотре окулистом не обнаружены, и болезнь Вильсона—Коновалова была исключена.

Предположен диагноз аутосомно-рецессивной спиноцеребеллярной дегенерации, рекомендовано наблюдение и симптоматическое лечение по месту жительства. Повторное обращение семьи в медико-генетическую консультацию в ноябре 2015 г. было связано с прогрессирующим течением заболевания и нарастанием неврологической симптоматики у пациентки.

При объективном осмотре пациентки выявлен дефицит массы тела: при росте 170 см весит 48 кг (индекс массы тела 16,6). Кожные покровы бледные, на лице в области висков и скуловых костей определяется несколько милиумов. Отеков нет. В легких дыхание проводится по всем полям, частота ды-

ханий — 18 в минуту, тоны сердца ритмичные, частота сердечных сокращений — 68 в минуту. Живот при пальпации безболезненный, печень — по краю реберной дуги, селезенка не пальпируется. В неврологическом статусе: глазные щели и зрачки равные, следящие движения глазных яблок в горизонтальной плоскости не нарушены. Паралич взора вниз при слежении и полный паралич взора по вертикали при спонтанных движениях глаз. Оculoцефалический рефлекс по вертикали положительный. Лицо симметричное, отмечаются гипомимия и слюнотечение. Выраженная дизартрия и дисфагия, речь тихая, временами неразборчива. При выведении из полости рта язык располагается по средней линии. Положительные хоботковый и назолабиальный рефлексы. Парезов конечностей нет. Мышечный тонус повышен по пластическому типу в руках, в ногах — гипотония. Диффузная мышечная атрофия на фоне алиментарной недостаточности. Отмечается непостоянная дистония в кистях и предплечьях обеих рук. Сухожильные рефлексы диффузно оживлены с двух сторон. Кистевые рефлексы Гофмана и Россолимо положительны, D>S. Рефлекс Бабинского положителен с двух сторон. Походка атактическая с элементами брадикинезии. В позе Ромберга неустойчива. Координационные пробы выполняет с интенцией. Движения пальцами рук (тэппинг) замедлены и неритмичны. Чувствительные нарушения, а также дисфункции тазовых органов не выявлено. Проведено нейропсихологическое тестирование: результаты теста краткой шкалы оценки психического статуса (16 баллов) и теста рисования часов соответствовали деменции умеренной степени выраженности. Параметры рутинных лабораторных исследований — в пределах референсных значений. При УЗИ органов брюшной полости выявлена гепатоспленомегалия: толщина правой доли печени — 13,7 см (в норме 11,2—12,6 см), левой доли — 5,2 см; размеры селезенки — 124 × 86 мм (в норме 120 × 60 мм). С учетом сочетания неврологической симптоматики с психическими нарушениями, гепатоспленомегалией был предположен диагноз НП-С, для верификации которого проведены соответствующие биохимические и молекулярно-генетические исследования в лаборатории наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра. Выявлено повышение концентрации производных холестерина оксистеролов в плазме крови: холестан-3β,5α,6β-триола — 67,2 нг/мл (норма 2,0—50 нг/мл) и 7-кетохолестерина — 196 нг/мл (норма 10—75 нг/мл), а также фермента хитотриозидазы до 775 нмоль/ч/мл (норма 2,5—100 нмоль/ч/мл). При анализе гена NPC1 выявлены мутации с.2861C>T (p.Ser954Leu) и с.1910T>G (p.Leu637Arg) в компаунд-гетерозиготном состоянии. Мутация с.1910T>G (p.Leu637Arg) — новая, ранее не была описана в литературе, мутация с.2861C>T (p.Ser954Leu) описана ранее, в том числе у пациентов из российской популяции [14, 22, 26]. У родителей пациентки выявлено носительство по одной из описанных мутаций: у матери — с.2861C>T (p.Ser954Leu), у отца — с.1910T>G (p.Leu637Arg).

Таким образом, диагноз НП-С был подтвержден с помощью методов биохимической и молекулярно-генетической диагностики. Пациентке назначена патогенетическая субстрат-редуцирующая терапия миглустатом по жизненным показаниям.

Обсуждение. Клиническая диагностика НП-С является затруднительной вследствие вариабельного возраста манифестации и широкого спектра симптомов заболевания. В классификации клинических вариантов НП-С есть разногласия, на что указывалось в работе Г.Е. Руденской и соавт. [14]. Некоторые исследователи к взрослой форме болезни относят

случаи с началом после 18 лет, но большинство, как и рекомендовано, считают взрослой формой заболевания все случаи с дебютом после 15 лет. Однако в последние годы верхней границей появления юношеской формы иногда считают 12 лет, а взрослой формы — возраст старше 12 лет [27].

Хотя юношеская форма болезни встречается наиболее часто, взрослая форма НП-С также составляет значимую часть случаев заболевания. Так, по данным M. Sevin и соавт. [11], взрослая форма НП-С была диагностирована у 13 (10%) из 133 пациентов с этим заболеванием. В таком же проценте случаев была установлена взрослая форма болезни (в 5 из 52 зарегистрированных случаев НП-С), по данным K. Josephs и соавт. [12]. В описанных случаях заболевание начиналось с неврологических или психических расстройств. Около половины случаев взрослой формы НП-С манифестировало с психоза, реже с других психических симптомов — депрессии, нарушения поведения с агрессией и самоизоляцией. Неврологическая симптоматика была представлена атаксией, вертикальным парезом зрения, дизартрией, дисфагией, дистонией, реже другими двигательными нарушениями (хорея, миоклонусом, паркинсонизмом). С учетом наличия у нашей пациентки псевдобульбарного синдрома в сочетании с атаксией, дистонией и поведенческими нарушениями целесообразно было провести дифференциальную диагностику с болезнью Вильсона—Коновалова. Помимо гепатолентикулярной дегенерации, в соответствии с клинической симптоматикой в список дифференциальной диагностики взрослой формы НП-С включают спиноцеребеллярные дегенерации, шизофрению, нейродегенеративные заболевания типа болезни Альцгеймера, фронтотемпоральной дегенерации и т. д. Дополнительная сложность диагностики связана с тем, что некоторые из перечисленных при НП-С двигательных нарушений (дистония, паркинсонизм, дизартрия) могут являться побочным действием нейролептиков, поэтому их возникновению на фоне лечения психических расстройств препаратами данной группы часто не придают диагностического значения [14, 28]. Следует отметить, что у нашей пациентки неврологическая симптоматика появилась в дебюте заболевания, до начала приема нейролептиков.

Висцеральные симптомы НП-С в виде гепатоспленомегалии или изолированной спленомегалии встречались по данным УЗИ более чем в половине случаев [16]. Как указано выше, многие исследователи отмечают легкую или умеренную степень увеличения селезенки, которую часто не выявляют с помощью физических методов исследования,

что наблюдалось и в нашем случае. В целом и возраст дебюта заболевания у пациентки (14–16 лет) и его начало с неврологической симптоматики (координаторные расстройства, дизартрия) в сочетании с психическими нарушениями, а также клиническая картина, в которой представлены перечисленные ранее симптомы, в том числе и характерный вертикальный надъядерный парез зрения, хорошо согласуются с описанными клиническими случаями взрослой формы НП-С. Высокая вероятность наличия у пациентки НП-С подтверждается оценкой ее заболевания по диагностической шкале вероятности НП-С [15], счет по которой составил 251 балл (при >70 баллов диагноз НП-С является высоковероятным).

В лабораторной диагностике НП-С используются как определение активности хитотриозидазы (маркерный фермент лизосомных болезней накопления), так и исследование содержания в плазме крови оксистеролов — производных холестерина. Для подтверждения нарушенного внутриклеточного транспорта холестерина также выполняют исследование культуры кожных фибробластов с применением филипинового теста. Но «золотым стандартом» диагностики является молекулярно-генетический анализ. В гене *NPC1* выявлено более 400 мутаций. В большинстве случаев, в том числе и в описанном нами, мутации у пациентов обнаруживались в компаунд-гетерозиготном состоянии, и генотипический анализ был затруднен. Одна из выявленных в нашем наблюдении мутаций — замена с.2861C>T (p.Ser954Leu) — была описана ранее при взрослой и юношеской формах НП-С [14, 22, 26].

Как отмечено выше, нашей пациентке по жизненным показаниям был назначен миглустат. Ингибируя гликозилцерамидсинтазу, препарат предотвращает накопление гликозиллипидов. Миглустат проникает через гематоэнцефалический барьер и эффективно влияет на неврологическую симптоматику, поэтому его назначение особенно целесообразно при юношеской и взрослой формах болезни, что доказано многочисленными клиническими исследованиями. В Российской Федерации по законодательству (постановление Правительства РФ от 26.04.2012 № 403) пациенты с диагнозом НП-С включаются в Федеральный регистр и должны обеспечиваться данным препаратом. В представленном нами случае миглустат особенно показан, так как, по данным литературы [24], позволяет уменьшить степень выраженности дисфагии и тем самым снизить риск развития жизнеугрожающих ситуаций. Кроме того, прием препарата способствует существенному улучшению качества жизни и ее продлению у пациентов с НП-С.

ЛИТЕРАТУРА

- Pentchev PG, Comly ME, Kruth HS, et al. A defect in cholesterol esterification in Niemann–Pick disease (type C) patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1985 Dec;82(23):8247–51.
- Sokol J, Blanchette-Mackie J, Kruth HS, et al. Type C Niemann–Pick disease. Lysosomal accumulation and defective intracellular mobilization of low density lipoprotein cholesterol. *J Biol Chem*. 1988 Mar 5;263(7):3411–7.
- Клюшников СА. Болезнь Ниманна–Пика, тип С — лизосомная патология с нарушением внутриклеточного транспорта липидов. *Нервные болезни*. 2014;(1):4–14. [Klyushnikov SA. Niemann–Pick disease, type C — lysosomal storage pathology with violation of the intracellular transport of lipids. *Nervnye bolezni*. 2014;(1):4–14. (In Russ.)].
- Carstea ED, Morris JA, Coleman KG, et al. Niemann–Pick C1 disease gene: homology to mediators of cholesterol homeostasis. *Science*. 1997 Jul 11;277(5323):228–31.
- Naureckiene S, Sleat DE, Lackland H, et al. Identification of HE1 as the second gene of Niemann–Pick C disease. *Science*. 2000 Dec 22;290(5500):2298–301.
- Patterson MC, Vanier MT, Suzuki K, et al. Niemann–Pick disease type C: a lipid trafficking disorder. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al, editors. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th edition. New York: Mc Graw Hill; 2001. P. 3611–34.
- Frolov A, Zielinski SE, Crowley JR, et al. NPC1 and NPC2 regulate cellular cholesterol homeostasis through generation of low density lipoprotein cholesterol-derived oxysterols. *J Biol Chem*. 2003 Jul 11;278(28):25517–25. Epub 2003 Apr 28.

8. Lloyd-Evans E, Platt FM. Lipids on trial: the search for the offending metabolite in Niemann–Pick type C disease. *Traffic*. 2010 Apr;11(4):419–28. doi:10.1111/j.1600-0854.2010.01032.x. Epub 2010 Jan 6.
9. Rosenbaum AI, Maxfield FR. Niemann–Pick type C disease: molecular mechanisms and potential therapeutic approaches. *J Neurochem*. 2011 Mar;116(5):789–95. doi:10.1111/j.1471-4159.2010.06976.x. Epub 2011 Jan 7.
10. Vanier MT. Niemann–Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis*. 2010 Jun 3;5:16. doi:10.1186/1750-1172-5-16.
11. Sevin M, Lesca G, Baumann N, et al. The adult form of Niemann–Pick disease type C. *Brain*. 2007 Jan;130(Pt 1):120–33. Epub 2006 Sep 26.
12. Josephs KA, Van Gerpen MW, Van Gerpen JA. Adult onset Niemann–Pick disease type C presenting with psychosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003 Apr;74(4):528–9.
13. Imrie J, Wraith JE. Isolated splenomegaly as the presenting feature of Niemann–Pick disease type C. *Arch Dis Child*. 2001 May;84(5):427–9.
14. Руденская ГЕ, Букина ТМ, Захарова ЕЮ. Болезнь Ниманна–Пика тип С: взрослая форма с преобладанием психических расстройств. Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2011;(7):71–5. [Rudenskaya GE, Bukina TM, Zakharova EYu. Niemann–Pick disease type C: adult form with prevalence of mental disorders. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2011;(7):71–5. (In Russ.)].
15. Wijburg FA, Sedel F, Pineda M, et al. Development of a suspicion index to aid diagnosis of Niemann–Pick disease type C. *Neurology*. 2012 May 15;78(20):1560–7. doi:10.1212/WNL.0b013e3182563b82. Epub 2012 Apr 18.
16. Patterson MC, Hendriks CJ, Walterfang M, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Niemann–Pick disease type C: an update. *Mol Genet Metab*. 2012 Jul;106(3):330–44. doi:10.1016/j.ymgme.2012.03.012. Epub 2012 May 8.
17. Ключников СА. Алгоритм диагностики болезни Ниманна–Пика, тип С. Нервные болезни. 2012;(4):8–12. [Klyushnikov SA. Algorithm for the diagnosis of Niemann–Pick disease, type C. *Nervnye bolezni*. 2012;(4):8–12. (In Russ.)].
18. Ключников СА, Смирнов ОР, Захарова ЕЮ. Случай болезни Ниманна–Пика типа С. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013;5(4):43–8. [Klyushnikov SA, Smirnov OR, Zakharova EYu. A case of Niemann–Pick disease type C. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;5(4):43–8. (In Russ.)]. doi:10.14412/2074-2711-2013-2454
19. Ключников СА, Михайлова СВ, Дегтярева АВ и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Ниманна–Пика типа С. Медицинская генетика. 2015;14(7):37–51. [Klyushnikov SA, Mikhailova SV, Degtyareva AV, et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of Niemann–Pick disease type C. *Meditsinskaya genetika*. 2015;14(7):37–51. (In Russ.)].
20. Прошлякова ТЮ, Байдакова ГВ, Букина ТМ и др. Биохимические маркеры при болезни Ниманна–Пика типа С. Медицинская генетика. 2015;14(8):3–6. [Proshlyakova TYu, Baidakova GV, Bukina TM, et al. Biochemical markers in Niemann–Pick disease type C. *Meditsinskaya genetika*. 2015;14(8):3–6. (In Russ.)].
21. Прошлякова ТЮ, Захарова ЕЮ, Байдакова ГВ и др. Роль биохимических маркеров в диагностике болезни Ниманна–Пика тип С. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015;60(4):191–2. [Proshlyakova TYu, Zakharova EYu, Baidakova GV, et al. The role of biochemical markers in the diagnosis of Niemann–Pick disease type C. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2015;60(4):191–2. (In Russ.)].
22. Михайлова СВ, Захарова ЕЮ, Букина ТМ и др. Болезнь Ниманна–Пика тип С: клиника, диагностика и лечение. Педиатрическая фармакология. 2010;(5):48–53. [Mikhailova SV, Zakharova EYu, Bukina TM, et al. Niemann–Pick disease type C: clinical features, diagnosis and treatment. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2010;(5):48–53. (In Russ.)].
23. Chien YH, Peng SF, Yang CC, et al. Long-term efficacy of miglustat in paediatric patients with Niemann–Pick disease type C. *J Inherit Metab Dis*. 2013 Jan;36(1):129–37. doi:10.1007/s10545-012-9479-9. Epub 2012 Apr 5.
24. Fecarotta S, Amitrano M, Romano A, et al. The videofluoroscopic swallowing study shows a sustained improvement of dysphagia in children with Niemann–Pick disease type C after therapy with miglustat. *Am J Med Genet A*. 2011 Mar;155A(3):540–7. doi:10.1002/ajmg.a.33847. Epub 2011 Feb 22.
25. Fecarotta S, Romano A, Della Casa R, et al. Long term follow-up to evaluate the efficacy of miglustat treatment in Italian patients with Niemann–Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis*. 2015 Feb 27;10:22. doi:10.1186/s13023-015-0240-y.
26. Garver WS, Jelinek D, Meaney FJ, et al. The National Niemann–Pick Type C1 Disease Database: correlation of lipid profiles, mutations, and biochemical phenotypes. *J Lipid Res*. 2010 Feb;51(2):406–15. doi:10.1194/jlr.P000331. Epub 2009 Sep 9.
27. Mengel E, Klü nemann HH, LourenHo CM, et al. Niemann–Pick disease type C symptomatology: an expert-based clinical description. *Orphanet J Rare Dis*. 2013 Oct 17;8:166. doi:10.1186/1750-1172-8-166.
28. Shulman LM, David NJ, Weiner WJ. Phycosis as the initial manifestation of adult-onset Niemann–Pick disease type C. *Neurology*. 1995 Sep;45(9):1739–43.

Поступила 20.07.2016

Исследование проведено при поддержке «Актелион Фармасьютикалз РУС». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.