

Л.М. Кузенкова<sup>1,2</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>1,2,3</sup>, А.К. Геворкян<sup>1,2</sup>, Т.В. Подклетнова<sup>1</sup>, А.М. Мамедъяров<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

## Рекомендации по диагностике и тактике ведения болезни Ниманна–Пика тип С

### Контактная информация:

Кузенкова Людмила Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением психоневрологии Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: (499) 134-04-09

Статья поступила: 27.09.2012 г., принята к печати: 02.11.2012 г.

Болезнь Ниманна–Пика тип С (НП-С) является редким наследственным нейровисцеральным заболеванием, обусловленным мутациями в гене NPC1 (в 95% случаев) или в гене NPC2 (около 5% случаев), что ведет к нарушению внутриклеточного транспорта липидов, накоплению холестерина и гликофинголипидов в головном мозге и других тканях. Среди характерных неврологических проявлений болезни НП-С: нарушение саккадических движений глаз или вертикальный надъядерный паралич зрения, мозжечковые проявления (атаксия, дистония/дисметрия, дизартрия и дисфагия) и геластическая катаплексия. У пациентов часто наблюдаются эпилептические приступы. Считается, что начало неврологических и психиатрических симптомов приходится на детский возраст, однако, в настоящее время все чаще диагностируют болезнь в зрелом возрасте в связи с поздним ее дебютом. Распределение пациентов по возрасту манифестации неврологических проявлений (начало заболевания в пре/перинатальном периоде, раннем детском, старшем детском, ювенильном и подростковом/взрослом возрасте) может быть полезным для оценки течения заболевания и ответа на лечение. Первое международное руководство по клиническому ведению болезни НП-С у детей и взрослых было опубликовано в 2009 г. С тех пор было получено значительное количество данных по эпидемиологии, определению/диагностике и лечению болезни НП-С. В данной публикации приведено единое мнение экспертов по диагностике и лечению болезни НП-С, выработанное в ходе очередного совещания в Париже (Франция) в сентябре 2011 г. В статье приведены обновления к оригинальным методическим рекомендациям, дополнения к определению, диагностике, потенциально новым методам мониторинга прогрессирования болезни, а также пересмотру целей лечения с применением специфической терапии препаратом милгустат.

**Ключевые слова:** болезнь Ниманна–Пика тип С, определение, диагностика, клинические формы, проявления, прогрессирование, лечение, прогноз, дети.

(Педиатрическая фармакология. 2012; 9 (6): 61–71)

L.M. Kuzenkova<sup>1,2</sup>, L.S. Namazova-Baranova<sup>1,2,3</sup>, A.K. Gevorkyan<sup>1,2</sup>, T.V. Podkletnova<sup>1</sup>, A.M. Mamedyarov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

<sup>3</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

## Recommendations on diagnostics and tactics of management of Niemann-Pick disease, type C

Niemann–Pick disease, type C (NP-C), is a rare hereditary neurovisceral disease caused by mutations in either the NPC1 gene (in 95% of cases) or the NPC2 gene (ca. 5% of cases) which lead to the intracellular lipid transport malfunction and accumulation of cholesterol and glycosphingolipids in brain and other tissues. Characteristic neurological manifestations of NP-C include saccadic eye movement abnormalities or vertical supranuclear gaze palsy, cerebellar manifestations (ataxia, dystonia/dysmetria, dysarthria and dysphagia) and gelastic cataplexy. Epileptic seizures are common in affected patients. The onset of neurological and psychiatric symptoms is considered to occur in childhood, although at present the disease is diagnosed in adulthood in an increasing number of cases due to its late onset. Categorization of patients according to the age at onset of neurological manifestations (antenatal/perinatal, infantile, late infantile, juvenile and adolescent/adult onset) may be useful for the evaluation of disease course and treatment response. The first international guidelines for the clinical management of NP-C in children and adults were published in 2009. Since then a significant amount of data on epidemiology, detection/diagnosis, and treatment of NP-C has been acquired. This publication gives the shared vision of experts in diagnosis and treatment of NP-C elaborated in the course of the regular conference in Paris (France) in September 2011. This article gives updates to the original guidelines, supplements to detection, diagnostics, potentially new methods of the disease progression monitoring and also to the reevaluation of goals of the specific therapy using miglustat.

**Key words:** Niemann-Pick disease, type C, detection, diagnostics, clinical forms, manifestations, progression, treatment, prognosis, children.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2012; 9 (6): 61–71)

## ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Ниманна–Пика тип С характеризуется прогрессирующими, инвалидизирующими неврологическими симптомами у большинства пациентов, а также преждевременной смертью. До последнего времени считалось, что частота возникновения заболевания составляет, по крайней мере, 1:150 000 живых новорожденных, хотя и признавалось, что фактическая заболеваемость может достигать 1:120 000 живых новорожденных [1]. В обновленных рекомендациях по диагностике и лечению болезни НП-С показатель частоты возникновения заболевания был повышен до 1 случая на 120 000 живых новорожденных, что обусловлено в первую очередь улучшением возможностей его диагностики [2–6]. Указывается также, что болезнь НП-С, как правило, возникает спорадически у представителей любой этнической группы, хотя имеют место и генетические изоляты, среди которых наблюдается заболеваемость выше средней [7, 8].

Болезнь НП-С вызывается мутациями, наследуемыми по аутосомно-рецессивному типу, в одном из двух генов — *NPC1* (в 95% случаев) или *NPC2* (приблизительно в 4% случаев) [6, 9–12]. Мутации в одном из генов, связанных с данным заболеванием, приводят к нарушению переработки и утилизации захваченного путем эндоцитоза холестерина с последующим внутриклеточным накоплением незэстерифицированного холестерина и нарушением обмена сфинголипидов [13–16].

Клинические проявления болезни НП-С чрезвычайно разнообразны, они характеризуются сочетанием системных и неврологических признаков, которые не являются специфичными для заболевания, возникают в различном возрасте и прогрессируют разными темпами [6, 17–19]. Именно этим объясняется длительность и сложность процесса диагностики болезни НП-С [20, 21]. Заболевание обычно манифестирует одним или несколькими неврологическими симптомами в детском возрасте [6, 18, 19], хотя у пациентов с очень ранним началом часто болезнь диагностируется на основании изолированных системных проявлений [22, 23]. Возрастающее количество случаев выявляется и во взрослом возрасте [6, 17, 24, 25]. Возраст начала неврологических проявлений оказывает существенное влияние на прогрессирование болезни и прогноз. Как правило, у пациентов с ранним началом неврологических проявлений, заболевание прогрессирует быстрее, и смерть наступает раньше [6, 17–19, 26]. Распределение пациентов по возрасту начала неврологических проявлений привело к определению следующих форм заболевания: пре/перинатальная, ранняя младенческая, поздняя младенческая, юношеская и подростковая/взрослая [6, 19, 27]. Разнообразное симптоматическое лечение может частично уменьшить неврологические проявления [28]. Расширяется клинический опыт применения миглустата (Завеска, Актелион Фармасьютикалс, Швейцария), который в настоящее время является единственным зарегистрированным специфическим препаратом для болезни НП-С для детей и взрослых.

Первые международные рекомендации по клиническому ведению болезни НП-С были разработаны на встрече экспертов в Париже в 2009 г. [27]. В сентябре 2011 г. подготовлены обновления оригинальных рекомендаций по диагностике и лечению болезни НП-С, в которых представлены новые данные по эпидемиологии, дифференциальной диагностике и выявлению/скринингу болезни НП-С, а также обновленные сведения по началу терапии. Кроме того, включена информация о новом клиническом опыте как относительно симптоматики заболевания

и тактики специфического лечения, так и новых методах мониторинга прогрессирования заболевания и ответа на лечение.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ И СИМПТОМЫ

Болезнь НП-С является нейровисцеральным заболеванием; клинические проявления которого включают системные, неврологические и психиатрические симптомы. Широко распространенными подгруппами по возрасту начала заболевания являются: пре/перинатальная (начало болезни в возрасте < 3 мес), ранняя детская (в возрасте от 3 мес до 2 лет), старшая детская (в возрасте от 2 до 6 лет), юношеская (в возрасте 6–15 лет) и подростковая/взрослая (в возрасте > 15 лет) [27]. Неврологические проявления болезни НП-С манифестируют на всем протяжении болезни, и существует значительное пересечение между формами по возрасту ее начала (рис. 1) [6, 29–31]. Имеет место различное клиническое течение болезни НП-С у сибсов, несмотря на сходные генотипы и биохимические фенотипы [29].

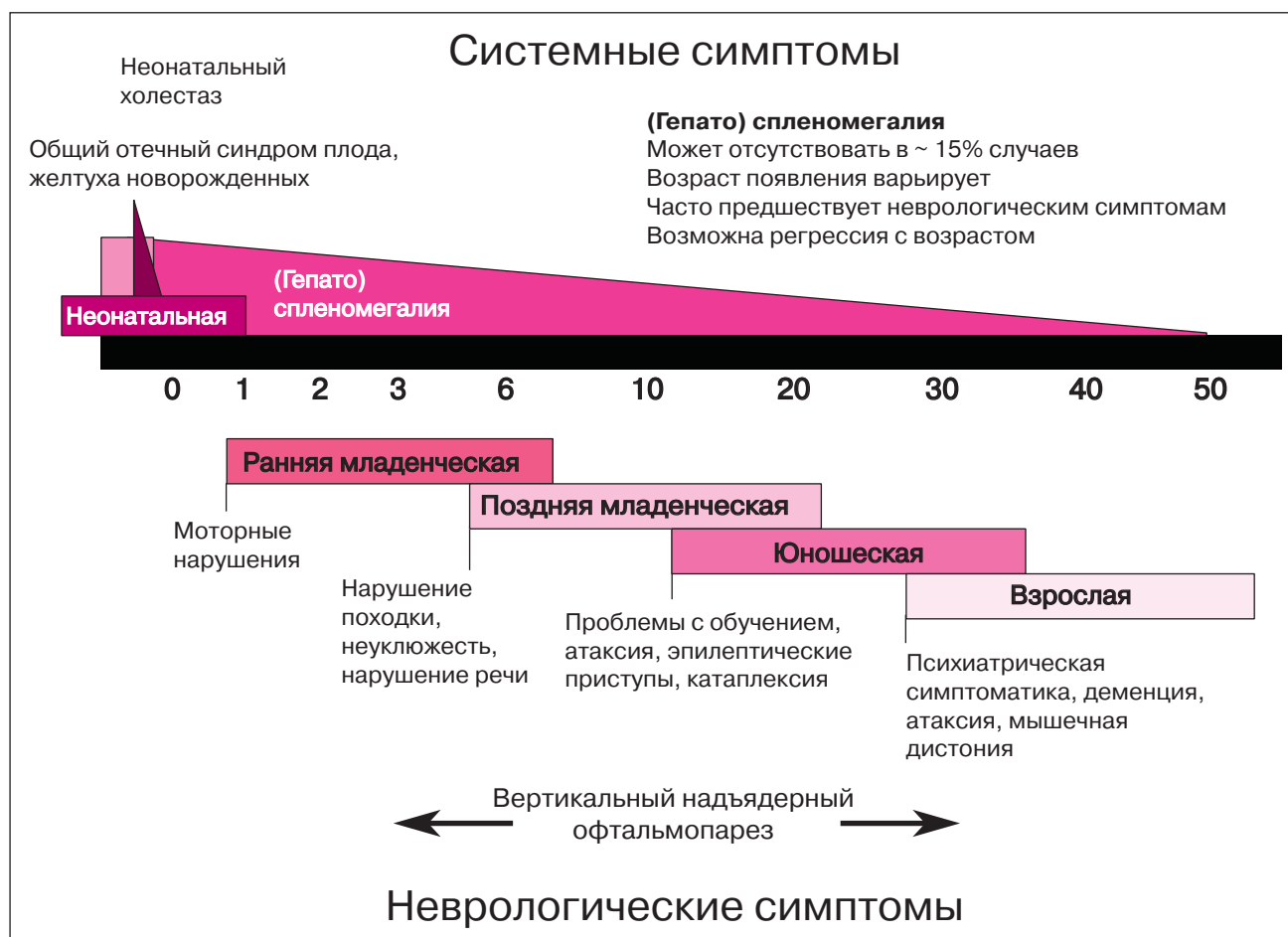
### Неврологические проявления

Начало неврологических проявлений при болезни НП-С часто протекает с малозаметными признаками, такими как снижение мышечного тонуса (центральная гипотония) или частые падения и неуклюжесть, при начале заболевания в старшем детском возрасте. В случаях начала заболевания в раннем и старшем детском возрасте обычно возникает задержка или прекращение развития речи с задержкой общего когнитивного и/или моторного развития или без таковой. Начиная со старшего детского возраста и позднее, часто выявляются один или несколько мозжечковых симптомов: нарушение походки, мозжечковая атаксия [24], дисметрия, дисдиадохикинез, дизартрия и дисфагия. Эти симптомы вызваны значительной потерей клеток Пуркинью (Purkinje cells) [32, 33]. Дистония связана с патологией полосатого тела и часто манифестирует с локальных дистоний лица, рук. Также может изменяться походка больного [34]. Острый миоклонус или миоклонический тремор могут развиваться в процессе прогрессирования заболевания или иногда возникать на ранних этапах, возможно, происходя из коры [34, 35]; также возможен подкорковый генез миоклонуса. Дисфагия может манифестировать в раннем периоде развития заболевания или возникать позже, она представляет серьезную проблему для клинического ведения больного, повышая риск аспирации и вследствие этого серьезных легочных инфекций [36–38].

Окуломоторные нарушения являются отличительным признаком болезни НП-С и обычно начинаются в старшем детском возрасте с нарушения саккадических движений глаз (СДГ), которые могут быть пропущены, если не оцениваются самопроизвольные СДГ [17, 25]. Вертикальные СДГ поражаются первыми, затем следуют горизонтальные, отображая прогрессирующую нейродегенерацию ствола головного мозга [39, 40]. Изначально поражаются только самопроизвольные саккадические движения. Со временем эти нарушения прогрессируют до полного надъядерного паралича взора [40–43]. Вестибулоокулярный рефлекс часто сохраняется очень долго: это свидетельствует, что паралич взора является действительно надъядерным по своей природе.

Катаплексия — относительно специфичный признак болезни НП-С, наблюдаемый в целом более чем у половины пациентов [17]. Она не часто имеет место у пациентов раннего детского возраста, но чаще отмечается в случаях начала заболевания в старшем детском

**Рис. 1.** Висцеральные и неврологические проявления при болезни НП-С в зависимости от возраста начала неврологических проявлений (рисунок заимствован с разрешения из Vanier, *Orphanet J Rare Dis.* 2010 [6])



и юношеском возрасте [6, 8, 18, 44–47]. Катаплексия проявляется как внезапная потеря мышечного тонуса в ногах или, иногда, мышцах челюсти или шеи и провоцируется эмоциями, такими как смех (геластическая катаплексия). Данный признак легко пропускается и часто ошибочно интерпретируется как падение в результате атаки или как атонические эпилептические приступы. Эпилептические (судорожные) пароксизмы реже наблюдаются у пациентов с началом заболевания в раннем детском или взрослом возрасте, чем в случаях с началом заболевания в старшем детском и юношеском возрасте. У пациентов с болезнью НП-С могут отмечаться любые типы эпилептических приступов (парциальные/фокальные, генерализованные, абсансы, миоклонические, тонико-клонические); которые значительно отличаются по интенсивности и частоте. Достаточно часто у этой категории больных имеет место нейросенсорная тугоухость [6, 48, 49]. Периферическая нейропатия является редким осложнением у пациентов с болезнью НП-С, которое может наблюдаться при младенческих формах [50]. Она никогда не наблюдается в случаях начала заболевания в юношеском или взрослом возрасте\*.

**Когнитивные нарушения**

Нарушение когнитивных функций наблюдаются почти у всех пациентов с болезнью НП-С при дебюте в под-

ростковом/взрослом возрасте [24, 25, 51], но реже распознается в детстве. У пациентов с началом заболевания в старшем детском и юношеском возрасте отмечалась плохая успеваемость в школе и затруднения при обучении [6, 18, 19]. Когнитивные нарушения при болезни НП-С в основном начинаются с фронтально-подкорковых поражений и характеризуются нарушениями исполнительной функции, уменьшением скорости обработки информации и нарушениями словесной памяти [25, 52].

При прогрессировании болезни НП-С во многих случаях у больных развивается деменция [53].

**Психические проявления**

У пациентов, страдающих болезнью НП-С с началом заболевания в подростковом/взрослом возрасте, часто имеет место психиатрическая симптоматика [6, 24, 25, 54], которая, по данным ретроспективного анализа, дебютирует в юношеском возрасте и проявляется в виде нарушения поведения и обучения, расстройства экспрессивной речи, зачастую интерпретируясь как синдром дефицита внимания с гиперактивностью. Психоз по типу шизофрении также является частым проявлением заболевания у подростков и взрослых пациентов с болезнью НП-С, отмечаясь с частотой до 25% случаев [30, 35, 51, 54–59].

\* Видео с примерами характерных неврологических проявлений болезни НП-С, а также обновленные Рекомендации по лечению НП-С (рабочая группа в составе Marc C. Patterson, Christian J. Hendriksz, Mark Walterfang, Frederic Sedel, Marie T. Vanier, Frits Wijburg) можно найти на сайте: [www.NPC-SI.RU](http://www.NPC-SI.RU)

Кататония чаще всего наблюдается у пациентов с манифестацией заболевания в более раннем возрасте. Она часто не поддается лечению и расценивается как признак органического психического заболевания. Возможно также развитие депрессии, циклического психоза и обсессивно-компульсивного поведения [56, 60–62].

#### Системные симптомы

Системные симптомы болезни НП-С в основном включают гепатоспленомегалию и связанные с ней симптомы. Легочная инфильтрация с пенистыми клетками, как правило, наблюдается исключительно у пациентов с ранним началом заболевания или у пациентов с серьезными мутациями *NPC2* [63, 64].

У детей с пре/перинатальной формой болезни НП-С наблюдается один или несколько из следующих признаков: общий отечный синдром плода, асцит, неонатальный холестаза, гепатоспленомегалия и/или печеночная недостаточность [6, 17, 18, 65, 66]. Желтуха новорожденных в анамнезе, или персистирующая гепатоспленомегалия, или изолированная спленомегалия часто отмечаются у больных с началом заболевания в раннем и старшем детском возрасте [18, 19, 22, 23]. Гепатоспленомегалия у пациентов с началом заболевания в более старшем возрасте (в случае ее наличия) является обычно бессимптомной и часто клинически не распознается [25, 67]. Она предположительно отсутствует или минимально выражена приблизительно у 15% всех больных и почти у половины пациентов с началом заболевания в подростковом/взрослом возрасте [6].

Спленомегалия практически неизменно наблюдается при болезни НП-С [25]. У пациента с нейродегенеративными или психиатрическими нарушениями наличие изолированной спленомегалии при отсутствии заболевания печени с высокой вероятностью позволяет заподозрить наличие болезни НП-С.

Системные проявления (при их наличии) всегда предшествуют началу неврологических признаков [6]. Более того, возраст начала системных симптомов не связан с возрастом начала неврологических проявлений, которые могут манифестировать через много лет или даже десятилетий после появления системных симптомов [6, 68].

Пигментные нарушения сетчатки, которые могут наблюдаться при некоторых лизосомных заболеваниях накопления, не возникают при болезни НП-С. В частности, макулярный ореол или симптом «вишневой косточки» не ассоциируются с болезнью НП-С [69–71] (см. рис. 1).

#### ПРОГНОЗ

Все пациенты с болезнью НП-С умирают преждевременно, хотя степень прогрессирования заболевания и средняя продолжительность жизни сильно различаются. Большинство больных умирает в возрасте 10–25 лет [6]. Как правило, у пациентов с началом неврологических проявлений в раннем детстве заболевание прогрессирует быстрее, и они умирают раньше по сравнению с теми, у которых заболевание манифестирует в юношеском или подростковом/взрослом возрасте [6, 17–19, 26]. По данным катамнестических наблюдений, у большинства больных смерть часто связана с бронхопневмонией, вероятнее всего, в результате повторной аспирации вследствие прогрессирующей дисфагии [22, 72].

#### ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И МЕТОДЫ ПЕРВИЧНОГО ВЫЯВЛЕНИЯ

Важной особенностью обновленных рекомендаций по диагностике и тактике ведения больных с болезнью НП-С является «Индекс вероятности болезни НП-С».

#### Индекс вероятности болезни НП-С

Учитывая необходимость раннего выявления заболевания и своевременного начала терапии, группа международных экспертов по НП-С, включающая педиатров, неврологов, психиатров и специалистов по медицинской статистике, совместно разработала надежный метод, помогающий врачам различных специальностей выявлять пациентов с подозрением на НП-С, который получил название «Индекс вероятности болезни НП-С» ([www.NPC-SI.com](http://www.NPC-SI.com), [www.NPC-SI.RU](http://www.NPC-SI.RU) — в России) [73]. Индекс включает в себя балльную оценку висцеральных, неврологических и психиатрических признаков и симптомов, которые являются специфическими для болезни НП-С. Ряд специфических симптомов, например, вертикальный надъядерный паралич зрения, имеют больший вес, чем остальные, в соответствии с их прогностической значимостью при НП-С. Врач заполняет каждую категорию соответствующей таблицы, отмечая признаки и симптомы, которые его пациент испытывал или испытывает в настоящий момент. Для получения общего балла прогнозирования риска развития болезни НП-С результаты суммируются по каждой категории и добавляются дополнительные (в случае комбинации категорий и наличия семейного анамнеза; рис. 2).

Пациентам, набравшим  $\geq 70$  баллов, необходимо немедленное проведение анализов для исключения болезни НП-С; больным, набравшим от 40 до 69 баллов, требуется дальнейшее наблюдение (и контакт с центром болезни НП-С для обсуждения). Количество баллов  $< 40$  указывает на низкую вероятность болезни НП-С. Чувствительность и специфичность метода для прогноза болезни НП-С оценивались в ретроспективном анализе, проведенном в Европе и Австралии: у группы больных с подозрением на болезнь НП-С с положительным филиппин-тестом ( $n = 71$ ), у группы больных с подозрением на болезнь НП-С с отрицательным филиппин-тестом ( $n = 65$ ) и группы контроля ( $n = 80$ ) [73].

Индекс вероятности должен применяться для выявления возможной болезни НП-С в неспециализированных центрах с ограниченным опытом по данному заболеванию после того, как исключены обычные заболевания. У новорожденных и маленьких детей Индекс считается менее чувствительным. Баллы пациентов по Индексу вероятности НП-С могут считаться дополнительными обоснованием для запроса о проведении дальнейших анализов (например, в специализированных центрах) у пациентов с подозрением на болезнь НП-С.

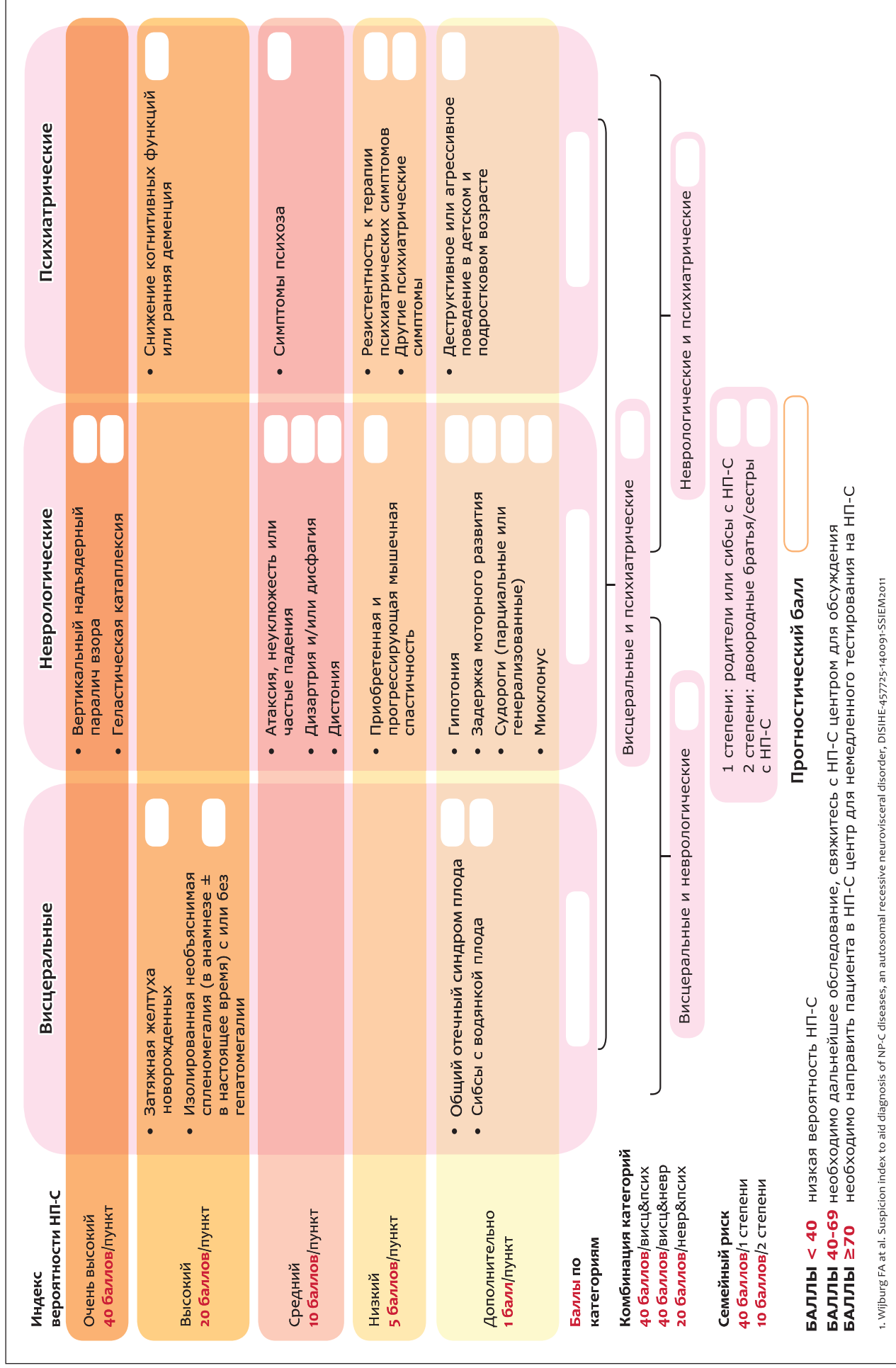
#### Дифференциальный диагноз

Обычные системные симптомы (желтуха новорожденных, изолированная спленомегалия или гепатомегалия) в сочетании с неврологическими признаками (потеря двигательных навыков или задержка в их приобретении, мозжечковые признаки), характерными для болезни НП-С, могут возникать также при некоторых других врожденных нарушениях обмена веществ, включая заболевание Сандхоффа (Sandhoff), болезнь Гоше (Gaucher) тип 3 (GD3) и сфингомиелин-дефицитную болезнь Ниманна–Пика.

При болезни Вильсона (Wilson) и некоторых других нарушениях накопления металлов цирроз печени может ассоциироваться с поздно возникающей нейродегенерацией, но такие пациенты не страдают спленомегалией, несмотря на наличие портальной гипертензии.

У новорожденных и детей грудного возраста при наличии системных симптомов болезни НП-С должен быть проведен дифференциальный диагноз с идиопатическим неонатальным гепатитом и другими холестатическими желтухами.

Рис. 2. Алгоритм диагностики болезни НП-С



Пациенты с болезнью НП-С часто наблюдаются в подростковом или юношеском возрасте с психозом, депрессией, атипическими шизофреноморфными психозами и/или другими психическими признаками, в том числе с синдромом дефицита внимания, проявлениями, похожими на синдром Аспергера (Asperger) [24, 25, 30, 54–59, 61].

## МЕТОДЫ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ

### Хитотриозидаза

Плазматическая хитотриозидаза удобна для применения в качестве скринингового маркера при болезни Гоше и может быть также полезной при болезни НП-С, но она имеет относительно низкую чувствительность и специфичность [74–79]. Активность хитотриозидазы, как правило, значительно повышена у очень маленьких пациентов по сравнению с пациентами юношеского возраста и подростками/взрослыми [80]. Повышенная активность хитотриозидазы у ребенка с изолированной гепатоспленомегалией и каким-либо неврологическим симптомом должна считаться индикатором повышенной вероятности болезни НП-С. Следует помнить что около 6% общей популяции являются хитотриозидазо-негативными [77].

### Определение уровня CCL18/PARC

Лиганд хемокина (повторяющийся фрагмент C–C) 18 (CCL18), известный как легочный хемокин, регулируемый активацией (PARC), повышен у молодых пациентов с болезнью НП-С и может служить альтернативным маркером у пациентов, которые не экспрессируют хитотриозидазу [80]. Тем не менее, чувствительность и специфичность данного потенциального маркера при болезни НП-С еще подлежит полноценному определению.

### Продукты окисления холестерина

Первоначальные данные, касающиеся разных групп, показывают, что концентрация определенных продуктов окисления холестерина коррелирует с серьезностью заболевания, как и с возрастом начала неврологического заболевания при болезни НП-С [78], но требуются дополнительные данные, полученные в результате длительного наблюдения для определения клинической пользы этих потенциальных новых маркеров.

### Неспецифические лабораторные анализы

Результаты обычных лабораторных анализов, включая стандартный «метаболический скрининг», биохимическое исследование крови и анализ неконъюгированного билирубина являются, как правило, нормальными у пациентов с болезнью НП-С, но могут быть информативными для исключения других возможных диагнозов. Небольшая тромбоцитопения и повышение трансаминаз (АСТ и АЛТ) наблюдаются часто.

Следует отметить, что у пациентов с болезнью НП-С наблюдалось уменьшение холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в плазме крови, а также повышение плазматических триглицеридов [79]. Предполагается, что уровень холестерина ЛПВП может быть обратно пропорционален тяжести биохимического фенотипа болезни НП-С.

### Гистологические исследования

Окраска филипином мазков костного мозга может быть быстрым скрининговым тестом для выявления болезни НП-С, но не следует считать его окончательным анализом.

Световая микроскопия может определить характерные пенистые клетки в различных тканях, но данные не являются специфичными для болезни НП-С; ложнонегативные результаты могут возникать вследствие ошибочной выборки.

Электронная микроскопия кожи или биопсии печени может иметь диагностическую ценность для опытных невропатологов, но является технически трудоемкой.

### Биохимические анализы

Доказательство нарушения внутриклеточного транспорта холестерина путем окраски филипином в культуре фибробластов из биопсии кожи пациента остается ключевым диагностическим анализом болезни НП-С [81]. В 80–85% случаев при исследовании с помощью флуоресцентной микроскопии клеток, положительных на болезнь НП-С, как правило, выявляются сильно флуоресцирующие, наполненные холестерином околоядерные пузырьки — классический признак накопления холестерина [31]. В большинстве других случаев с «вариантным биохимическим фенотипом» наблюдается менее выраженное, более переменное накопление холестерина [31, 82, 83].

### Генетический анализ

Болезнь НП-С вызывается аутосомно-рецессивными мутациями в одном из двух генов — *NPC1* (размещен в хромосоме 18, q11–q12) или *NPC2* (размещен в хромосоме 14; q24.3). Более чем у 95% пациентов с болезнью НП-С наблюдаются патологические мутации в гене *NPC1*, а около 4% пациентов экспрессируют вызывающие заболевание мутации в *NPC2*; у остальных пациентов, вероятно, наблюдаются пока неустановленные генные мутации [9, 11, 84, 85].

Определение последовательности ДНК должно в идеале проводиться параллельно с исследованиями с окраской филипином. Значительные успехи были сделаны в генетическом определении последовательности мутаций гена *NPC1* и/или *NPC2*, но пока не представляется возможным заменить окраску филипином определением последовательности ДНК как первичным диагностическим методом. Генетическое тестирование должно проводиться у всех пациентов с впервые установленным диагнозом: 1) для возможности безопасной пренатальной диагностики; 2) ускоренного определения возможных больных сибсов; 3) возможного определения носителей среди кровных родственников; 4) выявление пациентов с *NPC2*, которые могут быть кандидатами для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Неубедительные результаты определения последовательности ДНК, а также окраски филипином, не исключают возможность диагноза «Болезнь НП-С» или другого органического заболевания, и пациенты с клиническими проявлениями, которые в значительной мере указывают на вероятность болезни НП-С, должны проходить дальнейшее обследование [12].

## ДРУГИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ, ПОМОГАЮЩИЕ В ПОСТАНОВКЕ ДИАГНОЗА

### Биопсия костного мозга

Исследование аспирата костного мозга может выявить пенистые клетки, дополнительно указывающие на диагноз «Болезнь НП-С», для дальнейшего подтверждения путем применения окраски филипином к культуре фибробластов кожи и (предпочтительно) с помощью молекулярно-генетического анализа [81, 86, 87]. Однако, следует помнить, что инфильтрация костного мозга пенистыми клетками зависит от тяжести заболевания и может быть минимальной у пациентов на ранних этапах заболевания.

### Пренатальная диагностика и выявление носителей

Точное обнаружение гетерозиготных носителей среди кровных родственников пациента возможно с помощью молекулярно-генетического тестирования: 1) в случае если мутации были идентифицированы у пробанда; 2) были определены аллели родителей.

Пренатальная диагностика должна быть предложена парам с больным ребенком, и наилучшим способом является биопсия ворсин хориона на 10–12-й нед с последующим анализом мутаций [6, 88]. Для этого необходимо, чтобы обе мутантные аллели были идентифицированы в семье пробанда и подтверждены исследованием родителей.

### ЛЕЧЕНИЕ

Правильная ранняя диагностика болезни НП-С и соответствующее применение симптоматических и специфических для заболевания методов лечения миглустатом может серьезно улучшить качество жизни всех, кого коснулась эта проблема [89]. Фармакотерапевтические средства в случае их применения должны использоваться в соответствии с зарегистрированными показаниями по применению каждого препарата.

**Симптоматическое лечение** осуществляется в соответствии с клиническими проявлениями заболевания на основе доказательной медицины.

- **Неврологические расстройства.** Трициклические антидепрессанты или средства, стимулирующие центральную нервную систему, позволяют контролировать катаплексию [45, 46]. Противозипелитические средства предупреждают или уменьшают проявления симптоматической эпилепсии. Дистония и тремор у некоторых пациентов хорошо отвечают на применение антихолинергических препаратов. В отдельных случаях может быть эффективным ботулинический токсин. При возникновении нарколепсии, инверсии сна и/или синдрома обструктивного апноэ во сне возможно использование мелатонина или положительного давления в дыхательных путях. К решению поведенческих проблем, таких как гиперактивность, галлюцинации и агитация, необходимо привлекать группу поддержки пациента. Показана консультация психиатра.
- **Лечение системных проявлений.** При нарастании дисфагии у пациентов с болезнью НП-С нарушается питание. Необходимо контролировать способность больных глотать пищу, учитывая риск развития скрытой аспирации. Большинству пациентов в конечном итоге приходится накладывать гастростому, чтобы обеспечить адекватное потребление жидкости и калорий. С целью коррекции гиперсаливации применяется *атропин* внутрь в небольших дозах или субмандибулярные инъекции ботулинического токсина. При развитии аспирационной пневмонии показано применение антибиотиков. Первичное поражение легких, непосредственно связанное с болезнью НП-С, встречается редко. При его наличии показано лечение бронходилататорами, иногда физиотерапия. Эффективность этих методов в контролируемых клинических исследованиях не изучалась. У больных НП-С обычно развиваются желудочно-кишечные проявления, в частности диарея, которая встречается у пациентов, получающих и не получающих лечение. Таким пациентам назначают средства от диареи и специальную диету [90]. Целесообразно контролировать функцию кишечника, чтобы избежать запора. Всем пациентам и их семьям после постановки диагноза должна быть обеспечена поддержка и психологическая подготовка как для неизлечимо больного.

### Специфическая терапия

Миглустат (N-бутил-деоксиимиримидин; NB-DNJ) является небольшой молекулой иминосахара, которая действует как конкурентный ингибитор фермента глюкозилцерамидсинтазы и катализирует первый фиксированный этап синтеза гликозиллипидов (ГСЛ) [91, 92]. Миглустат может проходить через гематоэнцефалический барьер [93]. Было показано, что он уменьшает накопление ГСЛ в головном мозге, замедляет развитие неврологической симптоматики, способствует увеличению продолжительности жизни больных при доклинических исследованиях [94]. Он может также непрямым образом регулировать внутриклеточный гомеостаз кальция, связанный с накоплением сфингозина — предполагаемым пусковым фактором в патогенезе НП-С — путем влияния на концентрацию глюкозилцерамида [93, 95–97]. Миглустат был зарегистрирован для лечения прогрессирующих неврологических проявлений у детей и взрослых с НП-С в Европе в 2009 г. [98], и с того времени получил регистрацию по этому показанию в ряде других стран и в Российской Федерации.

Рекомендованная доза миглустаата для взрослых пациентов и подростков с болезнью НП-С составляет 200 мг × 3 раза в день. Доза у пациентов в возрасте 4–12 лет корректируется в зависимости от площади поверхности тела (табл.) [98].

### Цели лечения в период лечения миглустатом при болезни НП-С

В связи с нейродегенеративной природой болезни НП-С стабилизация заболевания или уменьшение степени прогрессирования являются наилучшими результатами, которых можно достигнуть при длительной специфической терапии [27]. Видимый положительный клинический результат у пациентов с болезнью НП-С может наблюдаться через 6 мес — 1 год. В случаях медленно прогрессирующих форм заболевания (например, у пациентов с началом заболевания во взрослом возрасте) эффекты от лечения могут наблюдаться через более длительный промежуток времени.

### Кого и когда лечить

Решение врача, принятое совместно с полностью информированными родителями и лицами, осуществляющими уход за больными, должно играть первостепенную роль в определении того, кто из пациентов с установленным диагнозом будет получать лечение миглустатом. Всем пациентам с неврологическими, психиатрическими или когнитивными нарушениями на момент постановки диагноза должна быть предложена терапия миглустатом, исходя из возможного улучшения или сохранения на постоянном уровне качества жизни. До начала лечения миглустатом дети и молодые пациенты, страдающие холестатическим заболеванием на момент обращения, должны сначала получить лечение для коррекции систем-

**Таблица.** Рекомендованное изменение дозы миглустаата в зависимости от площади поверхности тела

Площадь поверхности тела (м <sup>2</sup> )	Рекомендованная доза
> 1,25	200 мг × 3 раза в день
> 0,88–1,25	200 мг × 2 раза в день
> 0,73–0,88	100 мг × 3 раза в день
> 0,47–0,73	100 мг × 2 раза в день
≤ 0,47	100 мг × 1 раз в день

ных проявлений (миглулат не оказывает лечебного воздействия на симптомы холестаза). Наличие подтвержденного диагноза «Болезнь НП-С» не следует считать обязательной причиной для немедленного начала лечения миглулатом (см. табл.), поскольку неврологические, психиатрические или когнитивные нарушения могут возникнуть долгое время спустя (или, в редких случаях, вообще не возникают).

Пациенты без неврологических проявлений не должны получать терапию миглулатом, поскольку симптомы у некоторых из них могут отсутствовать в течение значительного времени [25, 99, 100]. Следует помнить, что в случаях наличия тяжелых неврологических нарушений уже на момент постановки диагноза, в особенности у очень маленьких пациентов, существует меньшая вероятность того, что миглулат принесет существенную терапевтическую пользу [80].

### Прекращение лечения

Лечение следует прекратить в том случае, если, несмотря на уменьшение дозы, изменение диеты или симптоматическое лечение, развиваются серьезные нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. У пациентов, в клинической картине заболевания которых имеет место прогрессирование неврологической симптоматики, снижающей качество жизни, следует решить вопрос

о прекращении лечения. Решения о внесении изменений или прекращении терапии миглулатом должны основываться на индивидуальных характеристиках пациента и совместно с ним и членами его семьи.

## ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ

### Возможное лечение в будущем

- Был исследован и до сих пор изучается ряд экспериментальных стратегий для их потенциального применения при лечении болезни НП-С.

### Стратегии, подтвержденные клиническими данными

- Комбинации гипохолестеринемических препаратов снижают уровень холестерина в печени и плазме, но не сообщалось данных, свидетельствующих о том, что эта тактика лечения сможет улучшить неврологические проявления при ее клиническом применении [101, 102].
- В отличие от белка NPC1, для белка NPC2 наблюдается способность к секреции и повторному захвату. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток может в связи с этим иметь клиническую пользу для пациентов с мутациями NPC2, но клинический опыт очень ограничен [103]. Гемопоэтические стволовые клетки или трансплантация печени не были настолько эффективными при лечении пациентов с мутациями NPC1.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wraith J.E., Baumgartner M.R., Bembi B., Covanis A., Levade T., Mengel E., Pineda M., Sedel F., Topcu M., Vanier M.T., Widner H., Wijburg F.A., Patterson M.C. Recommendations on the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2009; 98: 152–165.
2. Poorthuis B.J., Wevers R.A., Kleijer W.J., Groener J.E., de Jong J.G., van Weely S., Niezen-Koning K.E., van Diggelen O.P. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet*. 1999; 105: 151–156.
3. Meikle P.J., Hopwood J.J., Clague A.E., Carey W.F. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA*. 1999; 281: 249–254.
4. Pinto R., Caseiro C., Lemos M., Lopes L., Fontes A., Ribeiro H., Pinto E., Silva E., Rocha S., Marcao A., Ribeiro I., Lacerda L., Ribeiro G., Amaral O., Sa Miranda M.C. Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. *Eur J Hum Genet*. 2004; 12: 87–92.
5. Л. С. Намазова-Баранова, Л. С. Высоцкая, А. М. Мамедьяров, Т. В. Маргиева, Н. Д. Вашакмадзе, А. К. Геворкян. Болезнь Ниманна–Пика тип С — путь к эффективной терапии через своевременную диагностику. *Pediatric pharmacology*. 2011; 8 (6): 114–118.
6. Vanier M.T. Niemann–Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis*. 2010; 5: 16.
7. Winsor E.J., Welch J.P. Genetic and demographic aspects of Nova Scotia Niemann–Pick disease (type D). *Am J Hum Genet*. 1978; 30: 530–538.
8. Patterson M.C., Vanier M.T., Suzuki K., Morris J.A., Carstea E., Neufeld E.B., Blanchette-Mackie J.E., Pentchev P.G. Niemann–Pick disease type C: a lipid trafficking disorder, in: A. Scriver, W.S. Sly, D. Valle, B. Childs, B. Vogelstein (Eds.). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, McGraw-Hill, New York. 2001. P. 3611–3633.
9. Wraith J.E., Baumgartner M.R., Bembi B., Covanis A., Levade T., Mengel E., Pineda M., Sedel F., Topcu M., Vanier M., Widner H., Wijburg F., Patterson M. Рекомендации по диагностике и лечению болезни Ниманна–Пика тип С. *Педиатрическая фармакология*. 2010; 7 (1): 16–24.
10. Steinberg S.J., Ward C.P., Fensom A.H. Complementation studies in Niemann–Pick disease type C indicate the existence of a second group. *J Med Genet*. 1994; 31: 317–320.
11. Carstea E.D., Morris J.A., Coleman K.G., Loftus S.K., Zhang D., Cummings C., Gu J., Rosenfeld M.A., Pavan W.J., Krizman D.B., Nagle J., Polymeropoulos M.H., Sturley S.L., Ioannou Y.A., Higgins M.E., Comly M., Cooney A., Brown A., Kaneshi C.R., Blanchette-Mackie E.J., Dwyer N.K., Neufeld E.B., Chang T.Y., Liscum L., Strauss J.F., Ohno K., Zeigler M., Carmi R., Sokol J., Markie D., O'Neill R.R., van Diggelen O.P., Elleder M., Patterson M.C., Brady R.O., Vanier M.T., Pentchev P.G., Tagle D.A. Niemann–Pick C1 disease gene: homology to mediators of cholesterol homeostasis. *Science*. 1997; 277: 228–231.
12. Tangemo C., Weber D., Theiss S., Mengel E., Runz H. Niemann–Pick Type C disease: characterizing lipid levels in patients with variant lysosomal cholesterol storage. *J Lipid Res*. 2011; 52: 813–825.
13. Vanier M.T. Lipid changes in Niemann–Pick disease type C brain: personal experience and review of the literature. *Neurochem Res*. 1999; 24: 481–489.
14. Davidson C.D., Ali N.F., Micsenyi M.C., Stephney G., Renault S., Dobrenis K., Ory D.S., Vanier M.T., Walkley S.U. Chronic cyclodextrin treatment of murine Niemann–Pick C disease ameliorates neuronal cholesterol and glycosphingolipid storage and disease progression. *PLoS One*. 2009; 4: e6951.
15. Rodriguez-Lafrasse C., Rousson R., Pentchev P.G., Louisot P., Vanier M.T. Free sphingoid bases in tissues from patients with type C Niemann–Pick disease and other lysosomal storage disorders. *Biochim Biophys Acta*. 1994; 1226: 138–144.
16. Vanier M.T. Biochemical studies in Niemann–Pick disease. I. Major sphingolipids of liver and spleen. *Biochim Biophys Acta*. 1983; 750: 178–184.
17. Garver W.S., Francis G.A., Jelinek D., Shepherd G., Flynn J., Castro G., Vockley C., Coppock D.L., Pettit K.M., Heidenreich R.A., Meaney F.J. The National Niemann–Pick C1 disease database: report of clinical features and health problems. *Am J Med Genet*. 2007; 143: 1204–1211.
18. Imrie J., Dasgupta S., Besley G.T., Harris C., Heptinstall L., Knight S., Vanier M.T., Fensom A.H., Ward C., Jacklin E., Whitehouse C., Wraith J.E. The natural history of Niemann–Pick disease type C in the UK. *J Inher Metab Dis*. 2007; 30: 51–59.
19. Iturriaga C., Pineda M., Fernandez-Valero E.M., Vanier M.T., Coll M.J. Niemann–Pick C disease in Spain: clinical spectrum and development of a disability scale. *J Neurol Sci*. 2006; 249: 1–6.
20. Vanier M.T. Phenotypic and genetic heterogeneity in Niemann–Pick disease type C: current knowledge and practical implications. *Wien Klin Wochenschr*. 1997; 109: 68–73.
21. Patterson M.C. A riddle wrapped in a mystery: understanding Niemann–Pick disease, type C. *Neurologist*. 2003; 9: 301–310.
22. Kelly D.A., Portmann B., Mowat A.P., Sherlock S., Lake B.D. Niemann–Pick disease type C: diagnosis and outcome in children, with particular reference to liver disease. *J Pediatr*. 1993; 123: 242–247.



23. Imrie J., Wraith J.E. Isolated splenomegaly as the presenting feature of Niemann–Pick disease type C. *Arch Dis Child*. 2001; 84: 427–429.
24. Imrie J., Vijayaraghaven S., Whitehouse C., Harris S., Heptinstall L., Church H., Cooper A., Besley G.T., Wraith J.E. Niemann–Pick disease type C in adults. *J Inherit Metab. Dis*. 2002; 25: 491–500.
25. Sevin M., Lesca G., Baumann N., Millat G., Lyon-Caen O., Vanier M.T., Sedel F. The adult form of Niemann–Pick disease type C. *Brain*. 2007; 130: 120–133.
26. Wraith J.E., Guffon N., Rohrbach M., Hwu W.L., Korenke G.C., Bembí B., Luzy C., Giorgino R., Sedel F. Natural history of Niemann–Pick disease type C in a multicentre observational retrospective cohort study. *Mol Genet Metab*. 2009; 98: 250–254.
27. Wraith J.E., Baumgartner M.R., Bembí B., Covanis A., Levade T., Mengel E., Pineda M., Sedel F., Topcu M., Vanier M.T., Widner H., Wijburg F.A., Patterson M.C. Recommendations on the diagnosis and management of Niemann–Pick disease type C. *Mol Genet Metab*. 2009; 98: 152–165.
28. Patterson M.C., Platt F. Therapy of Niemann–Pick disease, type C. *Biochim Biophys Acta*. 2004; 1685: 77–82.
29. Vanier M.T., Wenger D.A., Comly M.E., Rousson R., Brady R.O., Pentchev P.G. Niemann–Pick disease group C: clinical variability and diagnosis based on defective cholesterol esterification. A collaborative study on 70 patients. *Clin Genet*. 1988; 33: 331–348.
30. Walterfang M., Fietz M., Abel L., Bowman E., Mocellin R., Velakoulis D. Gender dimorphism in siblings with schizophrenia-like psychosis due to Niemann–Pick disease type C. *J Inherit Metab Dis*. 2009. doi:10.1007/s10545-009-1173-1. [Epub ahead of print].
31. Vanier M.T., Rodriguez-Lafresse C., Rousson R., Gazzah N., Juge M.C., Pentchev P.G., Revol A., Louisot P. Type C Niemann–Pick disease: spectrum of phenotypic variation in disruption of intracellular LDL-derived cholesterol processing. *Biochim Biophys Acta*. 1991; 1096: 328–337.
32. Sarna J.R., Larouche M., Marzban H., Sillitoe R.V., Rancourt D.E., Hawkes R. Patterned Purkinje cell degeneration in mouse models of Niemann–Pick type C disease. *J Comp Neurol*. 2003; 456: 279–291.
33. Walkley S.U., Suzuki K. Consequences of NPC1 and NPC2 loss of function in mammalian neurons. *Biochim Biophys Acta*. 2004; 1685: 48–62.
34. Sedel F., Saudubray J.M., Roze E., Agid Y., Vidailhet M. Movement disorders and inborn errors of metabolism in adults: a diagnostic approach. *J Inherit Metab Dis*. 2008; 31: 308–318.
35. Josephs K.A., Van Gerpen M.W., Van Gerpen J.A. Adult onset Niemann–Pick disease type C presenting with psychosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003; 74: 528–529.
36. Chien Y.H., Lee N.C., Tsai L.K., Huang A.C., Peng S.F., Chen S.J., Hwu W.L. Treatment of Niemann–Pick disease type C in two children with miglustat: initial responses and maintenance of effects over 1 year. *J Inherit Metab Dis*. 2007; 30: 826.
37. Fecarotta S., Amitrano M., Romano A., R. Della Casa, D. Bruschini, L. Astarita, G. Parenti, G. Andria. 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; 155A: 540–547.
38. Altman K.W., Yu G.P., Schaefer S.D. Consequence of dysphagia in the hospitalized patient: impact on prognosis and hospital resources. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010; 136: 784–789.
39. Abel L.A., Walterfang M., Fietz M., Bowman E.A., Velakoulis D. Saccades in adult Niemann–Pick disease type C reflect frontal, brainstem, and biochemical deficits. *Neurology*. 2009; 72: 1083–1086.
40. Solomon D., Winkelman A.C., Zee D.S., Gray L., Buttner-Ennever J. Niemann–Pick type C disease in two affected sisters: ocular motor recordings and brain-stem neuropathology. *Ann N.-Y Acad Sci*. 2005; 1039: 436–445.
41. Walterfang M., Evans A.H., Fietz M., Velakoulis D. Images in neuroscience: psychosis and vertical supranuclear ophthalmoplegia. *J Clin Neurosci*. 2008; 29: 370–371.
42. Walterfang M., Macfarlane M.D., Looi J.C., Abel L., Bowman E., Fahey M.C., Desmond P., Velakoulis D. Pontine-to-midbrain ratio indexes ocular-motor function and illness stage in adult Niemann–Pick disease type C. *Eur J Neurol*. 2011. doi:10.1111/j.1468-1331.2011.3545.x. [Epub ahead of print].
43. Lengyel D., Weissert M., Schmid L., Gottlob I. Eye movement abnormalities as a sign for the diagnosis in Niemann–Pick disease type C. *Klin Monatsb I Augenheilkd*. 1999; 214: 50–52.
44. Smit L.S., Lammers G.J., Catsman-Berreoets C.E. Cataplexy leading to the diagnosis of Niemann–Pick disease type C. *Pediatr Neurol*. 2006; 35: 82–84.
45. Philippart M., Engel Jr., Zimmerman E.G. Gelastic cataplexy in Niemann–Pick disease group C and related variants without generalized sphingomyelinase deficiency. *Ann Neurol*. 1983; 14: 492–493.
46. Kandt R.S., Emerson R.G., Singer H.S., Valle D.L., Moser H.W. Cataplexy in variant forms of Niemann–Pick disease. *Ann Neurol*. 1982; 12: 284–288.
47. Oyama K., Takahashi T., Shoji Y., M. Oyamada, A. Noguchi, H. Tamura, G. Takada, T. Kanbayashi. Niemann–Pick disease type C: cataplexy and hypocretin in cerebrospinal fluid. *Tohoku J Exp Med*. 2006; 209: 263–267.
48. Yanjanin N.M., Velez J.I., Gropman A., King S.E., Bianconi S.K., Conley C.C., Brewer B., Solomon W.J., Pavan M., Arcos-Burgos M.C., Patterson F.D., Porter. Linear clinical progression, independent of age of onset, in Niemann–Pick disease, type C. *Am J Med Genet B. Neuropsychiatr Genet*. 2010; 153B: 132–140.
49. Pikus A. Audiologic profile in Niemann–Pick C. *Ann N.-Y Acad Sci*. 1991; 630: 313–314.
50. Zafeiriou D.I., Triantafyllou P., Gombakis N.P., Vargiami E., Tsantali C., Michelakaki E. Niemann–Pick type C disease associated with peripheral neuropathy. *Pediatr Neurol*. 2003; 29: 242–244.
51. Walterfang M., Kornberg A., Adams S., Fietz M., Velakoulis D. Post-ictal psychosis in adolescent Niemann–Pick disease type C. *J Inherit Metab Dis*. 2010. doi:10.1007/s10545-009-9021-x. [Epub ahead of print].
52. Klarner B., Klunemann H.H., Lurding R., Aslanidis C., Rupprecht R. Neuropsychological profile of adult patients with Niemann–Pick C1 (NPC1) mutations. *J Inherit Metab Dis*. 2007; 30: 60–67.
53. Hulette C.M., Earl N.L., Anthony D.C., Crain B.J. Adult onset Niemann–Pick disease type C presenting with dementia and absent organomegaly. *Clin Neuropathol*. 1992; 11: 293–297.
54. Walterfang M., Fietz M., Fahey M., Sullivan D., Leane P., Lubman D.I., Velakoulis D. The neuropsychiatry of Niemann–Pick type C disease in adulthood. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2006; 18: 158–170.
55. Sandu S., Jackowski-Dohrmann S., Ladner A., Haberhausen M., Bachmann C. Niemann–Pick disease type C1 presenting with psychosis in an adolescent male. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2009; 18: 583–585.
56. Turpin J.C., Baumann N. Presenting psychiatric and cognitive disorders in adult neurolipidoses. *Rev Neurol (Paris)*. 2003; 159: 637–647.
57. Campo J.V., Stowe R., Slomka G., Byler D., Gracious B. Psychosis as a presentation of physical disease in adolescence: a case of Niemann–Pick disease, type C. *Dev Med Child Neurol*. 1998; 40: 126–129.
58. Tyvaert L., Stojkovic T., Cuisset J.M., M.T. Vanier, J.C. Turpin, J. De Seze, P. Vermersch. Presentation of Niemann–Pick type C disease with psychiatric disturbance in an adult. *Rev Neurol (Paris)*. 2005; 161: 318–322.
59. Shulman L.M., David N.J., Weiner W.J. Psychosis as the initial manifestation of adult-onset Niemann–Pick disease type C. *Neurology*. 1995; 45: 1739–1743.
60. Trendelenburg G., Vanier M.T., Maza S., G. Millat, G. Bohner, D.L. Munz, R. Zschenderlein. Niemann–Pick type C disease in a 68-year-old patient. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77: 997–998.
61. Battisti C., Tarugi P., Dotti M.T., De Stefano N., Vattimo A., Chierichetti F., Calandra S., Federico A. Adult onset Niemann–Pick type C disease: A clinical, neuroimaging and molecular genetic study. *Mov Disord*. 2003; 18: 1405–1409.
62. Sullivan D., Walterfang M., Velakoulis D. Bipolar disorder and Niemann–Pick disease type C. *Am J Psychiatry*. 2005; 162: 1021–1022.
63. Griese M., Brasch F., Aldana V.R., Cabrera M.M., Goelnitz U., E. Ikonen, B.J. Karam, G. Liebisch, M.D. Linder, P. Lohse, W. Meyer, G. Schmitz, A. Pamir, J. Ripper, A. Rolfs, A. Schams, F.J. Lezana. Respiratory disease in Niemann–Pick type C2 is caused by pulmonary alveolar proteinosis. *Clin Genet*. 2010; 77: 119–130.
64. Bjurulf B., Spetalen S., Erichsen A., Vanier M.T., Strom E.H., Stromme P. Niemann–Pick disease type C2 presenting as fatal pulmonary alveolar lipoproteinosis: morphological findings in lung and nervous tissue. *Med Sci Monit*. 2008; 14: CS71–CS75.

65. Spiegel R., Raas-Rothschild A., Reish O., Regev M., Meiner V., Bargal R., Sury V., Meir K., Nadjari M., Hermann G., Iancu T.C., Shalev S., Zeigler M. The clinical spectrum of fetal Niemann–Pick type C. *Am J Med Genet A*. 2009; 149A: 446–450.
66. Yerushalmi B., Sokol R., Narkewicz M., Smith D., Ashmead J.W., Wenger D. Niemann–Pick disease type C in neonatal cholestasis at a North American Center. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002; 35: 44–50.
67. Sedel F. Clinical diagnosis of the adult form of Niemann–Pick type C disease. *Arch Pediatr*. 2010; 17 (Suppl. 2): S50–S53.
68. Uc E.Y., Wenger D.A., Jankovic J. Niemann–Pick disease type C: two cases and an update. *Mov Disord*. 15 (2000); 15: 1199–1203.
69. McGovern M.M., Wasserstein M.P., Aron A., Desnick R.J., Schuchman E.H., Brodie S.E. Ocular manifestations of Niemann–Pick disease type B. *Ophthalmology*. 2004; 111: 1424–1427.
70. McGovern M.M., Wasserstein M.P., Giugliani R., B. Bemi, M.T. Vanier, E. Mengel, S.E. Brodie, D. Mendelson, G. Skloot, R.J. Desnick, N. Kuriyama, G.F. Cox. A prospective, cross-sectional survey study of the natural history of Niemann–Pick disease type B. *Pediatrics*. 2008; 122: e341–e349.
71. Harzer K., Ruprecht K., Seuffer-Schulze D., Jans U. Niemann–Pick disease type B: An enzymatically confirmed case with unexpected retinal involvement (author's transl). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol (Albrecht von Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology)*. 1978; 206: 79–88.
72. Jan M.M., Camfield P.R. Nova Scotia Niemann–Pick disease (type D): clinical study of 20 cases. *J Child Neurol*. 1998; 13: 75–78.
73. Wijburg F.A., Sedel F., Pineda M., Hendriksz C., Fahey M., Watlerfang M., Patterson M., Wraith J.E., Kolb M. Development of a suspicion index to aid diagnosis of Niemann–Pick disease type C. *Neurology Published online before print*. April 18. 2012. doi:10.1212/WNL.0b013e3182563b82.
74. Guo Y., He W., Boer A.M., R.A. Wevers, A.M. de Bruijn, J.E. Groener, C.E. Hollak, J.M. Aerts, H. Galjaard, O.P. van Diggelen. Elevated plasma chitotriosidase activity in various lysosomal storage disorders. *J Inherit Metab Dis*. 1995; 18: 717–722.
75. Wajner A., Michelin K., Burin M.G., Pires R.F., Pereira M.L., Giugliani R., Coelho J.C. Biochemical characterization of chitotriosidase enzyme: comparison between normal individuals and patients with Gaucher and with Niemann–Pick diseases. *Clin Biochem*. 2004; 37: 893–897.
76. Ries M., Schaefer E., Luhrs T., Mani L., Kuhn J., Vanier M., Krummenauer F., Gal A., Beck M., Mengel E. Critical assessment of chitotriosidase analysis in the rational laboratory diagnosis of children with Gaucher disease and Niemann–Pick disease type A/B and C. *J Inherit Metab Dis*. 2006; 29: 647–652.
77. Boot R.G., Renkema G.H., Verhoek M., Strijland A., Blik J., de Meulemeester T.M., Mannens M.M., Aerts J.M. The human chitotriosidase gene. Nature of inherited enzyme deficiency. *J Biol Chem*. 1998; 273: 25680–25685.
78. Porter F.D., Scherrer D.E., Lanier M.H., Langmade S.J., Molugu V., Gale S.E., D. Olzeski, R. Sidhu, D.J. Dietzen, R. Fu, C.A. Wassif, N.M. Yanjanin, S.P. Marso, J. House, C. Vite, J.E. Schaffer, D.S. Ory. Cholesterol oxidation products are sensitive and specific blood-based biomarkers for Niemann–Pick C1 disease. *Sci Transl Med*. 2010; 2: 56ra81.
79. Garver W.S., Jelinek D., Meaney F.J., Flynn J., K.M. Pettit, G. Shepherd, R.A. Heidenreich, C.M. Vockley, G. Castro, G.A. Francis. The National Niemann–Pick Type C1 Disease Database: correlation of lipid profiles, mutations, and biochemical phenotypes. *J Lipid Res*. 2010; 51: 406–415.
80. Pineda M., Perez-Poyato M., O'Callaghan M., Vilaseca M., Pocovi M., R. Domingo, L.R. Portal, A.V. Perez, T. Temudo, A. Gaspar, J.J. Penas, S. Roldan, L.M. Fumero, O.B. de la Barca, M.T. Silva, J. Macias-Vidal, M.J. Coll. Clinical experience with miglustat therapy in pediatric patients with Niemann–Pick disease type C: a case series. *Mol Genet Metab*. 2010; 99: 358–366.
81. Wakida K., Matsuyama Z., Suzuki Y., Sawada M., H. Tsurumi, A. Kimura, Y. Hayashi, T. Hashizume, I. Hozumi, T. Inuzuka. Diagnosis of adult type of Niemann–Pick disease (type C) in two brothers by filipin staining of bone marrow smears. *No To Shinkei*. 2004; 56: 1047–1053.
82. Vanier M.T., Suzuki K. Recent advances in elucidating Niemann–Pick C disease. *Brain Pathol*. 1998; 8: 163–174.
83. Argoff C.E., Comly M.E., Blanchette-Mackie J., Kruth H.S., H.T. Pye, E. Goldin, C. Kaneski, M.T. Vanier, R.O. Brady, P.G. Pentchev. Type C Niemann–Pick disease: cellular uncoupling of cholesterol homeostasis is linked to the severity of disruption in the intracellular transport of exogenously derived cholesterol. *Biochim Biophys Acta*. 1991; 1096: 319–327.
84. Millat G., Chikh K., Naureckiene S., D.E. Sleat, A.H. Fensom, K. Higaki, M. Elleder, P. Lobel, M.T. Vanier. Niemann–Pick disease type C: spectrum of HE1 mutations and genotype/phenotype correlations in the NPC2 group. *Am J Hum Genet*. 2001; 69: 1013–1021.
85. Millat G., Bailo N., Molinero S., Rodriguez C., Chikh K., Vanier M.T. Niemann–Pick C disease: use of denaturing high performance liquid chromatography for the detection of NPC1 and NPC2 genetic variations and impact on management of patients and families. *Mol Genet Metab*. 2005; 86: 220–232.
86. Lyu R.K., Ko Y.M., Hung I.J., Lu C.S. Type C Niemann–Pick disease: report of a Chinese case. *J Formos Med Assoc*. 1993; 92: 829–831.
87. Suzuki O., Abe M. Secondary sea-blue histiocytosis derived from Niemann–Pick disease. *J Clin Exp Hematop*. 2007; 47: 19–21.
88. Vanier M.T. Prenatal diagnosis of Niemann–Pick diseases types A, B and C. *Prenat Diagn*. 2002; 22: 630–632.
89. Wraith J.E., Imrie J. Understanding Niemann–Pick disease type C and its potential treatment. *Blackwell Publishing, Oxford, UK*. 2007.
90. Belmatoug N., Burlina A., Giraldo P., Hendriksz C.J., Kuter D.J., Mengel E., Pastores G.M. Gastrointestinal disturbances and their management in miglustat-treated patients. *J Inherit Metab Dis*. 2011; 34: 991–1001.
91. Platt F.M., Neises G.R., Dwek R.A., Butters T.D. N-butyldeoxy-nojirimycin is a novel inhibitor of glycolipid biosynthesis. *J Biol Chem*. 1994; 269: 8362–8365.
92. Butters T.D., Dwek R.A., Platt F.M. Inhibition of glycosphingolipid biosynthesis: application to lysosomal storage disorders. *Chem Rev*. 2000; 100: 4683–4696.
93. Treiber A., Morand O., Clozel M. The pharmacokinetics and tissue distribution of the glucosylceramide synthase inhibitor miglustat in the rat. *Xenobiotica*. 2007; 37: 298–314.
94. Zervas M., Somers K.L., Thrall M., Walkley S.U. Critical role for glycosphingolipids in Niemann–Pick disease type C. *Curr Biol*. 2001; 11: 1283–1287.
95. Liscum L., Sturley S.L. Intracellular trafficking of Niemann–Pick C proteins 1 and 2: obligate components of subcellular lipid transport. *Biochim Biophys Acta*. 2004; 1685: 22–27.
96. Lloyd-Evans E., Platt F.M. Lipids on trial: the search for the offending metabolite in Niemann–Pick type C disease. *Traffic*. 2010; 11: 419–428.
97. Lloyd-Evans E., Morgan A., He X., Smith D.A., Elliot-Smith E., Silence D.J., G.C. Churchill, E.H. Schuchman, A. Galione, F.M. Platt. Niemann–Pick disease type C1 is a sphingosine storage disease that causes deregulation of lysosomal calcium. *Nat Med*. 2008; 14: 1247–1255.
98. Actelion, Miglustat (Zavesca) Summary of Product Characteristics. *EMA (EudraPharm)*. 2010.
99. Dvorakova L., Sikora J., Hrebicek M., Hulkova H., Bouckova M., Stolnaja L., Elleder M. Subclinical course of adult visceral Niemann–Pick type C1 disease. A rare or underdiagnosed disorder? *J Inherit Metab Dis*. 2006; 29: 591.
100. Fensom A., Grant A., Steinberg S.J., Ward C.P., Lake B.D., Logan E.C., Hulman G. An adult with a non-neuronopathic form of Niemann–Pick C disease. *J Inherit Metab Dis*. 1999; 22: 84–86.
101. Patterson M.C., Di Bisceglie A., Higgins J.J., Abel R.B., Schiffmann R., Parker C.C., Argoff C.E., Grewal R.P., Yu K., Pentchev P.G. et al. The effect of cholesterol-lowering agents on hepatic and plasma cholesterol in Niemann–Pick disease type C. *Neurology*. 1993; 43: 61–64.
102. Sylvain M., Arnold D.L., Scriver C.R., Schreiber R., Shevell M.I. Magnetic resonance spectroscopy in Niemann–Pick disease type C: correlation with diagnosis and clinical response to cholestyramine and lovastatin. *Pediatr Neurol*. 1994; 10: 228–232.
103. Bonney D.K., O'Meara A., Shabani A., Imrie J., Bigger B.W., Jones S., Wraith J.E., Wynn R.F. Successful allogeneic bone marrow transplant for Niemann–Pick disease type C2 is likely to be associated with a severe 'graft versus substrate' effect. *J Inherit Metab Dis*. 2010. doi:10.1007/s10545-010-9060-3. [Epub ahead of print].