

Е.Ю. Захарова<sup>1</sup>, С.В. Михайлова<sup>2</sup>, Т.Ю. Прошлякова<sup>1</sup>, Г.Е. Руденская<sup>1</sup><sup>1</sup> Медико-генетический научный центр РАМН, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Российская детская клиническая больница, Москва, Российская Федерация

## Клинико-генетические особенности болезни Ниманна–Пика, тип С

*Болезнь Ниманна–Пика, тип С — редкое наследственное заболевание из класса лизосомных болезней накопления, обусловленное мутациями в генах NPC1 или NPC2. В зависимости от времени начала заболевания выделяют несколько клинических форм, различающихся по возрасту манифестации, основным клиническим проявлениям и характеру течения. Болезнь Ниманна–Пика, тип С может протекать под масками других наследственных и приобретенных заболеваний, что затрудняет ее раннюю диагностику. В данной публикации обсуждается клинико-генетическое разнообразие данной патологии, рассмотренное на случаях, диагностированных в ФГБУ «МГНЦ» РАМН.*

**Ключевые слова:** редкие болезни, болезни накопления, лизосомные болезни, болезнь Ниманна–Пика тип С, диагностика, клиническое течение.

### Введение

60

Болезнь Ниманна–Пика, тип С (НПС) — редкое прогрессирующее наследственное аутосомно-рецессивное заболевание из группы лизосомных болезней накопления. Патогенетические механизмы до настоящего времени до конца не выяснены. Болезнь НПС — мультисистемная патология, при которой наблюдается поражение преимущественно нервной системы, реже в процесс вовлекаются печень, селезенка и легкие. По последним данным, НПС относят к заболеваниям, при которых происходит нарушение метаболизма холестерина, что приводит к накоплению липидов [1].

Диагностика НПС крайне затруднительна как с клинической, так и с лабораторной точки зрения. Как правило, заболевание манифестирует в школьном возрасте с легкой задержки двигательного развития, и на первый план выходит моторная неловкость, неуклюжесть и частые падения, которые нередко сочетаются с изолированной сплено- или гепатоспленомегалией. Характерные неврологические симптомы в виде вертикального и горизонтального пареза зрения появляются вслед за развитием мозжеч-

ковых расстройств, смешанной дизартрии, дисфагии и интеллектуальных нарушений. Другие варианты течения НПС встречаются довольно редко. Так, к примеру, при начале заболевания в неонатальном возрасте ведущими симптомами являются тяжелое прогрессирующее поражение печени, грубая задержка психомоторного развития и фульминантное течение; в подростковом и взрослом возрасте преобладают медленно прогрессирующие психиатрические расстройства. Гистологический признак болезни — пенистые клетки — не считается высокоспецифичным. На сегодняшний день основными методами подтверждения диагноза служат молекулярно-генетические тесты и нагрузочный тест с филипином в культуре клеток кожных фибробластов, который позволяет определить степень накопления неэстерифицированного холестерина в лизосомах. Несмотря на разработанные тест-системы, надежных и простых диагностических способов для подтверждения диагноза до сих пор не существует, и в ряде случаев для установления диагноза необходимо проведение полного секвенирования генов NPC1 и NPC2, что является достаточно трудоемкой, длительной и дорогостоящей процедурой.

E.Yu. Zakharova<sup>1</sup>, S.V. Mikhailova<sup>2</sup>, T.Yu. Proshlyakova<sup>1</sup>, G.E. Rudenskaya<sup>1</sup><sup>1</sup> Research Centre of Medical Genetics of RAMS, Moscow, the Russian Federation<sup>2</sup> Russian Clinical Children's Hospital of Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

### Clinical and Genetic Special Features of Niemann-Pick Disease, Type C

*Niemann-Pick disease, type C is a rare hereditary disorder of the group of lysosomal storage diseases, caused by mutations in the genes NPC1 or NPC2. Depending on the onset age, several clinical forms of this disease, which differs by manifestation age, main clinical signs and clinical course, are distinguished. Niemann-Pick disease type C can imitate other hereditary and acquired diseases, which complicates its early diagnostics. Clinical and genetic diversity of this disorder, considered on the clinical cases diagnosed at the FSI «RCMG» of RAMS, are discussed in this review.*

**Keywords:** rare diseases, storage diseases, lysosomal diseases, Niemann-Pick disease type C, diagnostics, clinical course.

Для данного заболевания разработано патогенетическое лечение, эффективность которого напрямую связана со сроками постановки правильного диагноза [2]. Именно поэтому очевидно, что ранняя диагностика НПС важна не только для медико-генетического консультирования, но и принципиально значима в плане своевременного назначения терапии.

#### **Эпидемиология, генетика, основные механизмы патогенеза**

НПС относится к редким наследственным болезням обмена веществ с суммарной распространенностью в популяции 1:130 000 живых новорожденных [1]. Заболевание распространено повсеместно. Точную частоту НПС в популяции оценить достаточно сложно в силу сохраняющейся низкой осведомленности врачей об основных клинических признаках болезни, а также трудностей проведения биохимического и молекулярно-генетического тестирования.

Болезнь НПС обусловлена мутациями генов *NPC1* или *NPC2*. По данным литературы, 95% случаев связано с мутациями гена *NPC1* (локус 18q11–q12), около 4% — с мутациями гена *NPC2* (локус 14q24), в 1% случаев молекулярно-генетический дефект идентифицировать не удается.

Молекулярные механизмы развития болезни НПС пока еще полностью не расшифрованы. В отличие от других лизосомных болезней накопления при НПС накапливаемые метаболиты представляют собой не только сложные, но и разнообразные классы липидов — неэстерифицированный холестерин, сфингомиелин, гликосфинголипиды, сфингозин [3, 4]. Другой отличительной чертой НПС является нарушение эндоцитоза и внутрилизосомного метаболизма  $Ca^{2+}$ . При микроскопическом исследовании во всех органах обнаруживают пенистые клетки, или т.н. клетки Ниманна–Пика. При использовании специфических окрасок цитоплазма гистиоцитов приобретает цвет морской волны (*seablue histiocytes*) из-за отложения липопигмента или цероида.

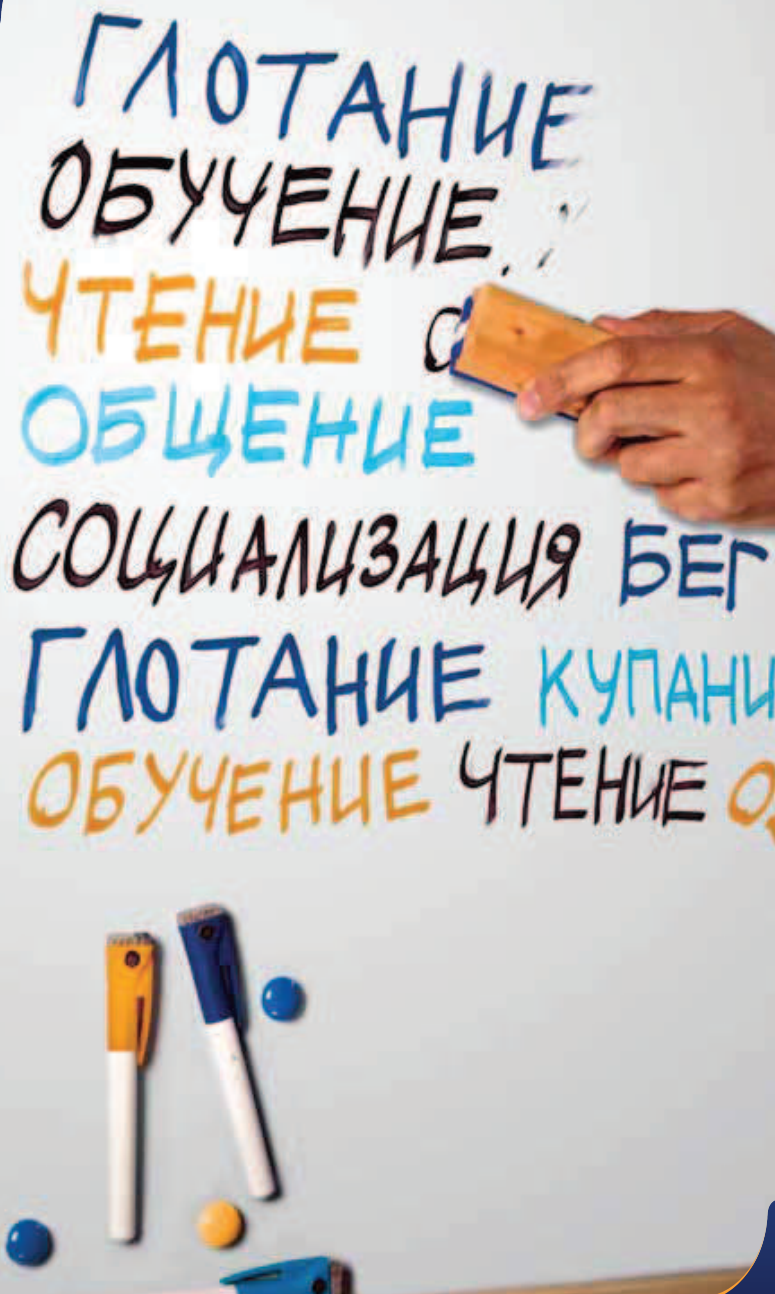
Гены *NPC1* и *NPC2* кодируют белки, отвечающие за транспорт холестерина и липидов внутри клетки. *NPC1* относится к семейству генов, кодирующих мембранно-связанные стерол-чувствительные белки. Белок *NPC2* — внутрилизосомный переносчик/транспортер холестерина. В периферических тканях после высвобождения липопротеина в поздних эндосомах/лизосомах холестерин освобождается из эфиров холестерина при участии лизосомной кислой липазы. Затем свободный холестерин переносится на белок *NPC2* и далее на белок *NPC1* [5]. После этого свободный холестерин отщепляется от белка *NPC1* и переносится на мембрану поздней эндосомы/лизосомы. Далее он может проникать в цитозоль клетки и затем перемещаться в различные части клетки специальными цитоплазматическими переносчиками. Холестерин является одним из важнейших компонентов клеточной мембраны млекопитающих. Его уникальные физико-химические свойства позволяют стабилизировать мембрану клетки, придавать ей определенную жесткость. Холестерин также служит предшественником стероидных гормонов, оксистеролов, витамина D и участвует в регулировании многочисленных процессов в клетке.

Также было показано, что накопление сфингомиелина происходит в результате снижения активности

# НПС:



Действуйте сейчас, пока не все стерто



RU.09\_ZV2011.08

Завеска показана пациентам с прогрессирующими неврологическими симптомами у взрослых и детей с болезнью Ниманна Пика типа С



сфингомиелиназы, обусловленной нарушением ее посттрансляционных модификаций, которые вызваны накоплением холестерина [3].

В международной базе данных по мутациям (The Human Gene Mutation Database <http://www.hgmd.cf.ac.uk>) в гене *NPC1* описано более 300 патогенных мутаций и около 60 полиморфных непатогенных вариантов. К относительно частым европейским мутациям в гене *NPC1* относятся мутации *p.Ile1061Thr* и *p.Pro1007Ala*.

До настоящего времени продолжают активно изучать гено-фенотипические корреляции этого редкого заболевания, которые установить достаточно сложно, поскольку подавляющее большинство больных являются компаунд-гетерозиготами. На репрезентативных выборках пациентов удалось выявить лишь некоторые закономерности. Так, при инфантильной форме заболевания часто встречаются нонсенс-мутации (мутации, приводящие к образованию стоп-кодона), а также мутации в области стерол-чувствительного домена и замена *p.Ala1054Thr*. Мутация *p.Ile1061Thr* описана только при взрослой форме болезни [6]. В гене *NPC2* всего идентифицировано около 20 разных мутаций. Считается, что неонатальная и младенческая форма заболевания ассоциированы с нонсенс-мутациями *p.Gln45Ter*, *p.Cys47Ter* в гомозиготном состоянии, взрослая форма болезни — с мутациями *p.Val39Met* и *p.Ser67Pro* [7].

62

#### Клинические проявления

Для болезни НПС характерен выраженный клинический полиморфизм с различными сроками манифестации заболевания: от неонатального периода до 7-го десятилетия жизни. В зависимости от времени начала НПС, выделяют несколько форм, различающихся по типу течения и продолжительности жизни больных: неонатальная, или тяжелая младенческая (до 3 мес жизни), ранняя младенческая (от 3 мес до 2 лет), поздняя младенческая (от 2 до 6 лет), юношеская (от 6 до 15 лет) и взрослая (старше 15 лет) форма заболевания [1, 8, 9].

В неонатальном периоде НПС, как правило, дебютирует с внутриутробной водянки плода. Нередко у таких пациентов в первые дни или недели жизни появляются симптомы холестатической желтухи, которые в 50% случаев сочетаются с прогрессирующей гепатоспленомегалией. В большинстве случаев признаки желтухи самостоятельно разрешаются ко 2–4-му мес жизни, при этом увеличение печени и селезенки сохраняется еще в течение длительного времени. В 10% случаев заболевание имеет молниеносное течение с развитием тяжелой формы холестатической желтухи и летальным исходом в первом полугодии жизни от печеночной недостаточности. У большинства больных основными неврологическими симптомами в данном возрастном периоде являются мышечная гипотония и задержка психомоторного развития [1, 5].

Ведущими клиническими симптомами младенческой формы НПС, манифестирующей в возрасте от 3 мес до 2 лет, являются неврологические нарушения, такие как мышечная гипотония, задержка психомоторного развития. В дальнейшем происходит постепенная утрата приобретенных ранее навыков, мышечная гипотония трансформируется в спастический тетрапарез, и развивается бульбарно-псевдобульбарный синдром. У большинства пациентов отмечается интенционный тремор, снижение слуха, редко — эпилептические приступы. Вертикальный супрануклеарный (надъядерный) офталь-

мопарез обычно развивается у пациентов старше 2 лет и на первых этапах болезни длительное время остается незамеченным. Первоначально происходит замедление движения глазных яблок преимущественно по вертикали, в дальнейшем прогрессирует до полного ограничения вертикального, а иногда и горизонтального взора [5].

Поздняя младенческая форма болезни НПС в 60–70% случаев начинается в возрасте от 2 до 6 лет. У многих пациентов первыми симптомами являются гепатолиенальный синдром или изолированное увеличение селезенки. Обычно в возрасте 3–5 лет у таких больных наблюдается задержка речевого развития, неустойчивость при ходьбе, неловкость при выполнении тонких движений, частые спотыкания и падения. Нередко встречаются вертикальный супрануклеарный офтальмопарез и геластическая катаплексия, характеризующаяся кратковременной приступообразно проявляющейся утратой мышечного тонуса, в некоторых случаях приводящей к внезапному падению больного без утраты сознания и обычно возникающей на фоне сильных эмоциональных реакций. По мере прогрессирования заболевания происходит постепенная утрата ранее приобретенных двигательных и речевых навыков, ухудшается походка, появляется дисфагия и дизартрия, присоединяются эпилептические приступы, как правило, резистентные к антиэпилептической терапии, постепенно развивается деменция. В терминальной стадии присоединяется спастический тетрапарез, бульбарно-псевдобульбарный синдром.

При юношеской форме заболевания начальные симптомы регистрируют в возрасте от 6 до 15 лет, при взрослой — в возрасте старше 15 лет [8, 9]. В данных возрастных периодах редко обнаруживают изолированную сплено- или гепатоспленомегалию. Первые неврологические симптомы НПС в юношеском и взрослом возрасте неспецифичны, к ним относятся снижение школьной успеваемости, неусидчивость, ухудшение почерка, снижение памяти и концентрации внимания. Характерным симптомом для данных возрастных периодов является вертикальный супрануклеарный офтальмопарез, который проявляется на первых стадиях заболевания. Также частый симптом НПС — экстрапирамидные нарушения в виде дистонических гиперкинезов, которые изначально возникают только при активных движениях, а в дальнейшем отмечаются и в покое с вовлечением в патологический процесс мышц конечностей и туловища. В большинстве случаев при взрослой форме НПС начальными симптомами являются различные психические расстройства: острые психозы в виде зрительных и слуховых галлюцинаций, навязчивых мыслей и действий, которые имеют прогрессирующее и рецидивирующее течение. Реже встречаются депрессия, нарушения поведения в виде агрессивности или социальной изоляции. Нередко таким пациентам устанавливают диагнозы: «Биполярные расстройства», «Обсессивно-компульсивный психоз», «Преходящие зрительные галлюцинации» и др. Так же, как и при младенческих формах болезни НПС, наблюдаются прогрессирующие мозжечковые и когнитивные расстройства. В половине случаев развиваются различные типы эпилептических приступов, резистентных к антиэпилептической терапии. Почти всегда на поздних стадиях болезни имеет место деменция, децеребрационная или декортикационная ригидность, бульбарно-псевдобульбарный синдром [8].

Таблица. Клинико-генетическая характеристика больных с болезнью Ниманна–Пика, тип С

Пациенты	Пол	Возраст появления первых клинических симптомов, лет	Дебютные клинические проявления	Возраст установления диагноза, лет	Клиническая симптоматика на момент установления диагноза	Молекулярно-генетические данные
К.	Ж	1	Желтуха, гепатоспленомегалия	3,5	Грубая задержка психоречевого развития, бульбарно-псевдобульбарный синдром, вертикальный офтальмопарез, гепатолиенальный синдром	<i>p.Cys93Phe/</i> <i>p.Cys93Phe</i> ген <i>NPC2</i>
Б.	Ж	1	Гепатоспленомегалия, задержка психомоторного развития	5	Грубая задержка психоречевого развития, бульбарно-псевдобульбарный синдром, гепатолиенальный синдром	<i>Ser945Leu/?</i>
П.С.	М	8	Подкорково-мозжечковый синдром	9	Грубая задержка психоречевого развития, бульбарно-псевдобульбарный синдром, вертикальный офтальмопарез, подкорково-мозжечковый синдром	<i>p.Pro1007Ala/</i> <i>c.2972_2973del</i> <i>AG</i>
С.А.	Ж	3	Спленомегалия, тромбоцитопения	15	Умеренная задержка психоречевого развития и экстрапирамидный синдром, вертикальный офтальмопарез, гепатолиенальный синдром	<i>p.His897Gln/?</i>
Л.Н.	Ж	8	Задержка психоречевого развития, вертикальный офтальмопарез	26	Умеренная задержка психоречевого развития, вертикальный офтальмопарез	<i>p.Pro1007Ala/</i> <i>p.Pro1007Ala</i>
Е.А.	Ж	4	Вертикальный офтальмопарез, экстрапирамидный и мозжечковый синдром	9	Умеренная задержка психоречевого развития и подкорково-мозжечковый синдром, вертикальный офтальмопарез, эпилептические приступы	<i>p.Pro1007Ala/?</i>
С.О.*	Ж	15	Мозжечковый синдром, психические нарушения, снижение интеллекта	19	Мозжечковый синдром, психические нарушения, снижение интеллекта	<i>p.Ser954Leu/</i> <i>c.326insT.</i>
С.А.	М	13	Снижение интеллекта, мозжечковый синдром, психические нарушения	17	Задержка психоречевого развития, подкорково-мозжечковый синдром, псевдобульбарный синдром, вертикальный офтальмопарез, эпилептические приступы, гепатолиенальный синдром	<i>p.Ser954Leu /</i> <i>c.1625_1626insTG.</i>
Г.П.**	Ж	1	Подкорково-мозжечковый синдром	9	Задержка психоречевого развития, подкорково-мозжечковый синдром, псевдобульбарный синдром, тотальный офтальмопарез, приступы катаплексии	<i>IVS4+IG-A/?</i> ген <i>NPC2</i>
Б.Г.**	М	7	Снижение интеллекта, моторная неловкость, неустойчивость при ходьбе	10	Задержка психоречевого развития, подкорково-мозжечковый синдром, псевдобульбарный синдром, вертикальный офтальмопарез, эпилептические приступы	<i>c3614del C /</i> <i>p.Ser954Leu.</i>

Примечание. \* — полная клиническая характеристика пациента приведена ранее [8], \*\* — полная клиническая характеристика пациента приведена ранее [5].

### Пациенты и методы

За период 2007–2012 гг. в лаборатории наследственных болезней обмена веществ ФГБУ «МГНЦ» РАМН было обследовано 125 пациентов с подозрением на НПС. За этот период диагноз был подтвержден у 10 больных: у 3 пациентов — младенческая форма заболевания, у 2 — позднемладенческая, у 5 — юношеская. По национальному составу выборка была разнообразна: 1 белорус, 1 украинка, 1 азербайджанец и 7 русских. Основные клинические симптомы и молекулярно-генетические данные приведены в табл.

### Результаты и обсуждение

Точно установить сроки появления начальных симптомов при НПС достаточно сложно, поскольку данное заболевание относят к числу медленно прогрессирующих нейродегенеративных болезней, и в большинстве случаев дебютные симптомы могут быть упущены как самими родственниками, так и специалистами при сборе анамнеза.

У 3 пациентов была верифицирована ранняя младенческая форма НПС. Начальными клиническими симптомами у них были гепатолиенальный синдром и задержка

психомоторного развития, что коррелирует с данными литературы. Показано, что гепатоспленомегалия при НПС выражена по-разному. Так, при неонатальной и младенческой форме болезни она имеет умеренную или тяжелую степень, и ее выраженность может со временем уменьшаться. Наблюдаемая клиническая картина у больных К. и Б. на первых этапах развития болезни была сходной и включала быстропрогрессирующее поражение печени, селезенки и задержку психомоторного развития. Дифференциальную диагностику у больных детей проводили с последствиями внутриутробной инфекции, гематологическими заболеваниями и наследственными болезнями обмена веществ (болезнь Гоше, Ниманна–Пика, тип А/В).

Диагноз болезни НПС в случае К. был верифицирован в 3,5 года при формировании полного клинического фенотипа, характерного для данного заболевания. Мутация у пациентки была обнаружена в гене *NPC2* в гомозиготном состоянии (*p.Cys93Phe/p.Cys93Phe*). У второй пациентки (Б.) диагноз был заподозрен только после проведения костномозговой пункции, когда были обнаружены клетки Ниманна–Пика. Молекулярно-генетический дефект был найден в гене *NPC1*: выявлена 1 мутация (*p.Ser945Leu/?*), вторая мутация не обнаружена в связи с недостаточностью биологического материала пробанда. Эти 2 примера иллюстрируют генетический полиморфизм заболевания: несмотря на сходную клиническую картину (возраст манифестации, основные клинические проявления), у одной пациентки были обнаружены мутации в гене *NPC1*, а у второй — в *NPC2*.

В третьем случае ранней младенческой формы болезни диагноз удалось поставить только спустя 8 лет от момента появления первых клинических симптомов. Это связано в первую очередь с нетипичностью клинической картины заболевания. Начальные клинические симптомы у больной Г.П. появились после перенесенной острой респираторной инфекции в виде развития прогрессирующего атактико-полиневропатического синдрома. Ребенку был установлен диагноз острого вирусного энцефаломиелита и назначена гормональная и противовирусная терапия, но фоне которой явного положительного эффекта не наблюдалось. По мере развития заболевания у пациентки появились хореические гиперкинезы лицевой мускулатуры, конечностей, глазодвигательные нарушения в виде вертикального офтальмопареза с постепенным прогрессированием до тотального офтальмопареза. Дифференциальную диагностику проводили с митохондриальными заболеваниями, т.к. на всем протяжении болезни периодически отмечалось повышение содержания лактата до верхней границы нормы. В возрасте 9 лет у больной Г.П. был отмечен специфичный для болезни НПС симптом — приступы катаплексии, — что и позволило заподозрить данное заболевание. Этот симптом связан с поражением ствола головного мозга и более характерен для поздних стадий болезни. Первоначально был проведен полный анализ гена *NPC1*, однако патогенных мутаций обнаружено не было. При секвенировании гена *NPC2* была выявлена мутация *IVS4+IG-A*, наличие которой подтвердило предполагаемый диагноз.

У двух больных (С.А. и Е.А.) была подтверждена поздняя младенческая форма болезни: возраст появления первых клинических симптомов — 3 года. Пациентка С.А. (украинка) длительное время находилась под наблюдением педиатра и гематолога с диагнозом «Гепатолиенальный синдром неясного генеза». К подрост-

ковому возрасту стали заметны неврологические нарушения, включающие локальные и негрубые хореические гиперкинезы, нарастающую дизартрию и дисфагию, медленно прогрессирующие интеллектуальные нарушения. Типичный симптом заболевания — вертикальный офтальмопарез — был обнаружен только при тщательном неврологическом осмотре. Диагноз был установлен только спустя 10 лет от появления начальных симптомов. У пациентки была диагностирована мутация в гене *NPC1* в гетерозиготном состоянии *p.His897Gln*, вторая мутация на данном этапе исследования не идентифицирована.

В случае пациентки Е.А. ведущими являлись медленно прогрессирующие неврологические расстройства с 4 лет в виде задержки психоречевого развития, вертикального офтальмопареза и подкорково-мозжечкового синдрома. Больная наблюдалась с диагнозом: «Подострый склерозирующий панэнцефалит». Дифференциальную диагностику проводили в группе наследственных дегенеративных заболеваний. По динамике клинической картины у пациентки наблюдалась «классическая» картина развития болезни НПС, и у нее была обнаружена наиболее частая мутация, встречающаяся в Европейской популяции: *p.Pro1007Ala* в гомозиготном состоянии.

Как видно из табл., наибольшее число случаев заболевания было диагностировано в юношеском возрасте (5 пациентов из 10), и средний возраст появления первых симптомов у таких пациентов составил 10 лет. При тщательном сборе анамнеза удалось выяснить, что практически все больные до возникновения «явных» клинических симптомов не умели координировать свои движения: дети часто спотыкались и падали, что родители характеризовали как «неуклюжесть». У всех обследованных пациентов с юношеской формой болезни ведущими являлись неврологические нарушения — различные типы гиперкинезов, атаксия, дисметрия, вертикальный (надъядерный) офтальмопарез и медленно прогрессирующие когнитивные расстройства. Вертикальный офтальмопарез, связанный с поражением стволовых нейронов, является типичным при юношеской форме болезни, но не является патогномоничным. Этот симптом встречается при ряде других заболеваний и наследственной, и ненаследственной природы. Его часто определяют при митохондриальных заболеваниях, спиноцеребеллярной атаксии с окуломоторной апраксией, Gm<sub>2</sub>-ганглиозидозе и других заболеваниях. При обнаружении такого симптома обязательно проведение магнитно-резонансной томографии головного мозга для исключения объемного образования (опухоли, артериовенозной мальформации, понтинного и экстрапонтинного миелолиза при дисэлектролитных нарушениях и др.). Именно этот признак обычно не звучит в жалобах и требует прицельного выявления, что позволило предположить наличие болезни НПС у 2 пациентов с юношеской формой заболевания. По данным литературы, нередко гепатоспленомегалия имеет легкую или умеренную степень выраженности, может уменьшаться со временем, а у 10% больных вообще отсутствует [10]. В 1 случае из 5 на поздних стадиях заболевания стали происходить эпилептические приступы, трудно поддающиеся коррекции антиэпилептическими препаратами. У всех обследованных пациентов изменения картины головного мозга при рентгеновской компьютерной и магнитно-резонансной томографии в случаях болезни НПС были неспецифичными: атрофические изменения мозга, особенно мозжечка, реже — изменения перивентрикулярного белого вещества (в части случаев выраженные минимально или вообще отсутствующие). Картина электроэнцефалограммы также несп-

цифична: диффузное замедление биоэлектрической активности или эпилептическая активность (вне зависимости от наличия припадков).

У всех пациентов диагноз был подтвержден молекулярно-генетическими методами: при исследовании гена *NPC1* в 4 аллелях из 16 встретилась мутация *p.Pro1007Ala.*, что коррелирует с данными литературы [6]. Другой частой мутацией в нашей выборке пациентов была мутация *p.Ser954Leu* в гене *NPC1*, которая также была обнаружена на 4 хромосомах. Гено-фенотипические корреляции на данной выборке провести сложно в связи с небольшим опытом диагностики этой редкой патологии. Однако можно рекомендовать начинать тестирование с анализа 18–22-го экзона гена *NPC1*, в которых локализовано наибольшее число известных мутаций.

### Заключение

Болезнь НПС требует выполнения тщательной дифференциальной диагностики с большим числом и наследственных, и ненаследственных заболеваний. При манифестации патологии в раннем младенческом возрасте дифференциальную диагностику следует прово-

дить с атрезией желчевыводящих путей, внутриутробными инфекциями, различными наследственными болезнями обмена веществ (тирозинемией, недостаточностью  $\alpha_1$ -антитрипсина, болезнью Гоше, болезнью Ниманна–Пика, тип А/В, митохондриальными гепатопатиями), онкологическими заболеваниями (лимфома, гистиоцитоз); при начале заболевания в более позднем возрасте — с объемным образованием головного мозга, другими лизосомными болезнями накопления (Gm<sub>2</sub>-ганглиозидоз, болезнь Гоше), торсионной дистонией, болезнью Вильсона–Коновалова, митохондриальными и психиатрическими заболеваниями. Прогноз независимо от возраста манифестации НПС неутешителен. Тем не менее, учитывая появление нового специфического препарата для лечения данного заболевания — субстрат-редуцирующая терапия миглустатом (Завеска, Actelion Pharmaceuticals Ltd., Швейцария), — на сегодняшний день существует возможность не только приостановить прогрессирование болезни, но и достигнуть обратного развития отдельных ее клинических проявлений и улучшить качество жизни пациента. В связи с этим трудно переоценить значимость ранней диагностики НПС, необходимой для своевременного назначения терапии.

### REFERENCES

1. Mikhailova S.V, Zakharova E.Yu., Petrukhin A.S. Neiro-metabolicheskie zabolevaniya u detei i podrostkov. *M.: Litterra*. 2011. S. 352.
2. Wraith J., Vecchio D., Jacklin E. et al. Miglustat in adult and juvenile patients with Niemann–Pick disease type C: long-term data from a clinical trial. *Mol. Genet. Metab.* 2010; 99: 351–357.
3. Madra M., Sturley S.L. Niemann–Pick type C pathogenesis and treatment: from statins to sugars. *Clin. Lipidol.* 2010; (5): 387–395.
4. Sleat D.E., Wiseman J.A., El-Banna M., Price S.M., Verot L. et al. Genetic evidence for nonredundant functional cooperativity between NPC1 and NPC2 in lipid transport. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004; 5886–5891.
5. Park W.D., O'Brien J.F., Lundquist P.A. et al. Identification of 58 novel mutations in Niemann–Pick disease type C: correlation with biochemical phenotype and importance of PTC1-like domains in NPC1. *Hum. Mutat.* 2003; 22: 313–325.
6. Park W.D., O'Brien J.F., Lundquist P.A. et al. Identification of 58 novel mutations in Niemann–Pick disease type C: correlation with biochemical phenotype and importance of PTC1-like domains in NPC1. *Hum. Mutat.* 2003; 22: 313–325.
7. Chikh K., Rodriguez C., Vey S., Vanier M.T., Millat G. Niemann–Pick type C disease: subcellular location and functional characterization of NPC2 proteins with naturally occurring missense mutations. *Hum. Mutat.* 2005; 26: 20–28.
8. Rudenskaya G.E., Bukina T.M., Zakharova E.Yu. Bolezn' Niman-na–Pika, tip S: vzroslyaya forma s preobladaniem psikhicheskikh rasstroistv. *Zhurn. nevroi. i psikhiatr.* 2011; 111 (7): 71–75.
9. Rudenskaya G.E., Zakharova E.Yu., Bukina T.M. i dr. Bolezn' Nimana–Pika, tip S (yuvetil'nyi distonicheskii lipidoz). *Zhurn nevroi i psikhiatr.* 2008; 5: 76–79.
10. Wraith J.E., Guffon N., Rohrbach M. et al. Natural history of Niemann–Pick disease type C in a multicentre observational retrospective cohort study. *Mol. Genet. Metab.* 2009; 98: 250–254.

### FOR CORRESPONDENCE

**Zakharova Yekaterina Yuryevna**, Candidate of Medical Sciences, Head of Laboratory of Hereditary Metabolism Disorders, Medical-Genetic Scientific Center, Russian Academy of Medical Sciences

**Address:** 115478, Moscow, Moskvo-rechye str., 1; **Tel.:** (499) 324-20-04

**Mikhaylova Svetlana Vitalyevna**, PhD, Head of Medical Genetics Department, Russian Children's Clinical Hospital

**Address:** 117997, Moscow, Leninskiy av., 117; **Tel.:** (495) 936-94-20

**Rudenskaya Galina Yevgenyevna**, PhD, Head Scientific Worker, Scientific Consultative Department, Medical-Genetic Scientific Center, Russian Academy of Medical Sciences

**Address:** 115478, Moscow, Moskvo-rechye str., 1; **Tel.:** (499) 324-87-72