

С.А. Ключников¹, О.Р. Смирнов², Е.Ю. Захарова³

¹ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН, ²ФГБУ «Московский НИИ психиатрии» Минздрава России, ³ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН

Случай болезни Ниманна – Пика типа С

Представлено клиническое наблюдение пациентки 27 лет с редким орфанным наследственным заболеванием – болезнью Ниманна – Пика типа С (БНП-С), относящимся к группе лизосомных болезней накопления. Приведена современная информация об этиологии и патогенезе данной формы гликофосфинголипидоза, установленных генных мутациях. Освещены клинический полиморфизм БНП-С и динамика соматических, психических и неврологических нарушений в зависимости от возраста дебюта заболевания. Обсуждается проблема дифференциальной диагностики, представлены балльный диагностический индекс вероятности БНП-С и новейшие методы лабораторной верификации диагноза, включая молекулярно-генетический анализ. Приведена информация о специфической субстрат-редуцирующей терапии БНП-С препаратом миглустат.

Ключевые слова: лизосомные болезни накопления; болезнь Ниманна – Пика типа С; спленомегалия; вертикальный парез взора; индекс вероятности; молекулярно-генетический анализ; миглустат.

Контакты: Сергей Анатольевич Ключников sergeklyush@gmail.com

Для ссылки: Ключников СА, Смирнов ОР, Захарова ЕЮ. Случай болезни Ниманна – Пика типа С. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013;(4):43–8.

A case of Niemann – Pick disease type C

S.A. Klyushnikov¹, O.R. Smirnov², E.Yu. Zakharova³

¹Neurology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow; ²Moscow Research Institute of Psychiatry, Ministry of Health of Russia; ³Medical Genetics Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper describes a clinical case of a 27-year-old female patient with Niemann – Pick disease type C (NPC), a rare inherited orphan disease, belonging to a group of lipid storage diseases. It gives an update on the etiology and pathogenesis of this type of glycosphingolipidosis and on established gene mutations. The clinical polymorphism of NPC and the trends in the development of somatic, mental, and neurological disorders are highlighted in relation to the onset age of the disease. The problem of differential diagnosis is discussed. The diagnostic NPC probability index in scores and the latest methods for laboratory diagnostic verification, including molecular genetic testing, are presented. Information is given on specific substrate reduction therapy with miglustat for NPC.

Key words: lysosomal storage diseases; Niemann – Pick disease type C; splenomegaly; vertical gaze palsy; probability index; molecular genetic testing; miglustat.

Contact: Sergei Anatolyevich Klyushnikov sergeklyush@gmail.com

For reference: Klyushnikov SA, Smirnov OR, Zakharova EYu. A case of Niemann – Pick disease type C. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2013;(4):43–8.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2454>

Болезнь Ниманна – Пика типа С (БНП-С) – редкое мультисистемное наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, относящееся к группе лизосомных болезней накопления. БНП-С – одна из форм гликофосфинголипидозов, при которой нарушается внутриклеточный транспорт холестерина и других липидов [1, 2], что приводит к накоплению неэстерифицированного холестерина, гликофосфинголипидов, сфингозина и сфингомиелина преимущественно в ЦНС с нарушением функционирования и гибелью клеток. Накопление метаболитов происходит также в органах и тканях ретикулоэндотелиальной системы (печень, селезенка, лимфатические узлы), легких. Нозологическая самостоятельность БНП-С установлена в конце прошлого века, когда были открыты первичные генетические дефекты при данном заболевании. Выявлено, что фенотип БНП-С вызывается мутациями генов *NPC1* (локус 18q11-q12) или *NPC2* (локус 14q24) [3, 4]. Мутации гена *NPC1*, кодирующего синтез одного из мембранных стерол-чувствительных транспортных белков, ответственны за 95% случаев заболе-

вания, около 5% случаев БНП-С связаны с мутациями гена *NPC2*, кодирующего синтез лизосомального белка – переносчика холестерина. К настоящему времени описано более 300 мутаций в данных генах, подавляющее большинство из них относится к гену *NPC1*. Открытие генов, вызывающих БНП-С, сделало возможным проведение прямой ДНК-диагностики данного метаболического заболевания, доступной специализированным молекулярно-генетическим лабораториям. В настоящее время, по весьма ориентировочной, вероятно заниженной, оценке, заболеваемость БНП-С в мире составляет 1:120 тыс. – 1:150 тыс. живых новорожденных [5, 6], частота в популяции оценивается в 1:1,25 млн.

Клиническая диагностика БНП-С представляет значительные сложности, что обусловлено широким фенотипическим полиморфизмом заболевания, которое может дебютировать в любом возрасте и характеризуется мультисистемностью клинических проявлений. В зависимости от возраста дебюта выделяют следующие формы БНП-С:

неонатальную, развивающуюся до 3 мес жизни ребенка; раннюю младенческую (от 3 мес до 2 лет); позднюю младенческую (от 2 до 6 лет); юношескую (от 6 до 15 лет); взрослую (после 15 лет) [5, 7, 8]. Первые 3 формы БНП-С являются *ранними* и встречаются в 20–25% случаев. *Неонатальная форма* имеет наиболее тяжелое течение, сопровождающееся внутриутробной водянкой плода, холестаической желтухой, прогрессирующим гепатолиенальным синдромом, быстрым прогрессированием печеночной и дыхательной недостаточности, нередко с летальным исходом в 1-й год жизни. Неврологические проявления в основном представлены мышечной гипотонией и задержкой психомоторного развития. Остальные формы БНП-С характеризуются сочетанием различных неврологических, психических и соматических нарушений. Иногда первым проявлением БНП-С у детей является изолированная умеренно выраженная («деликатная») спленомегалия, выявляемая случайно при УЗИ. Неврологические проявления БНП-С представлены глазодвигательными нарушениями в виде характерного надъядерного офтальмопареза с нарушением спонтанного вертикального взора, статиколокомоторной и динамической атаксией, бульбарными и псевдобульбарными расстройствами, дизартрией, пирамидной симптоматикой (от оживления глубоких и поверхностных рефлексов до развития спастических парезов), разнообразными экстрапирамидными расстройствами (тремор, паркинсонизм, дистонические гиперкинезы, хореоатетоз, миоклонии), периферической полиневропатией. В ряде случаев наблюдаются эпилептические припадки, нейросенсорная тугоухость. Своеобразным пароксизмальным проявлением заболевания, встречающимся преимущественно в раннем и молодом возрасте, является геластическая катаплексия – приступообразная мышечная гипотония без утраты сознания, чаще всего провоцируемая позитивными эмоциональными реакциями (например, смехом). Выраженность данного симптома может варьировать от легких кивков головы до полного падения. Задержка психомоторного и речевого развития у детей – нередко первый психоневрологический признак заболевания. Неусидчивость, снижение школьной успеваемости, особенно по математике, постепенная утрата ранее приобретенных навыков и знаний характерны для дебюта *юношеской* БНП-С – наиболее частой («классической») формы заболевания, встречающейся у 60% больных. Психические нарушения при БНП-С включают аффективные расстройства (тревога, депрессия, маниакальные проявления), острые психозы с развитием галлюцинаций и бреда, нарушения поведения и мотиваций (гневливость, агрессивность, апатия), обсессивно-компульсивные расстройства. Во всех случаях когнитивные и личностные нарушения неуклонно прогрессируют, нарастает выраженность деменции. Благодаря совершенствованию диагностики в последние годы все чаще выявляются *взрослые формы* БНП-С (10–15% случаев) с дебютом заболевания после 15 лет (на 3–7-м десятилетии жизни) [9]. Первыми симптомами заболевания у взрослых обычно являются разнообразные психические нарушения. Поздняя манифестация БНП-С отличается сравнительно медленным прогрессированием, в дальнейшем присоединяется описанная выше неврологическая симптоматика, спленомегалия встречается реже, чем в других возрастных группах.

В терминальной стадии БНП-С на фоне грубой деменции развиваются полный распад личности, выраженные стволые бульбарные расстройства, децеребрационная ригидность, присоединяются сочетанные заболевания. Как правило, чем раньше дебют заболевания, тем более скоро течно и фатально оно протекает.

Приводим описание собственного клинического наблюдения БНП-С.

Больная Л., 27 лет, родилась от 2-й беременности, продолжительностью 43 нед. Раннее развитие протекало без возрастных отклонений – сидеть начала в 7 мес, ходить – в 1 год 1 мес, говорить – в 1,5 года, читать – в 5 лет, наблюдалась музыкальная и лингвистическая одаренность, писала стихи. С 6-летнего возраста возникла и постепенно нарастала неловкость мелких произвольных движений пальцев рук, появились эпизодические спотыкания, иногда падала при ходьбе, была менее подвижна, чем сверстники. Со 2-го класса школы начались существенные проблемы с математикой, стала плохо усваивать школьный материал, в первую очередь абстрактные понятия, испытывала существенные трудности в обобщении. В 9 лет возникли незначительное поперхивание при глотании твердой и жидкой пищи, нарушение вертикального взора, изменился почерк. Окончила 10 классов школы экстерном. После 17 лет появилась нечеткость речи. В дальнейшем продолжалось медленное неуклонное прогрессирование когнитивных и неврологических нарушений, стала периодически ронять предметы, отмечалось инфантильное поведение. С 2008 г. находится под наблюдением психиатров, является инвалидом I группы по психическому заболеванию (код F06.827 по МКБ-10). С 2009 г. отмечаются апатия с потерей привычных интересов и мотиваций, нарастание глазодвигательных и координаторных нарушений, тремор рук и ног при напряжении, патологическая поза левой руки (со сгибанием предплечья), двигательное беспокойство, эпизоды раздражительности и негативизма. В течение последнего года наблюдается в Научном центре неврологии РАМН.

При общем осмотре соматический статус без существенных особенностей. Сознание ясное, в месте, собственной личности ориентирована, не может назвать текущее число и время. Глазные щели и зрачки равной ширины, фотореакции живые, ограничение движений глазных яблок вверх при слежении за молоточком, при спонтанном взгляде отмечается вертикальный парез взора, больше вверх. Нистагма нет. Сглажена правая носогубная складка. Присутствуют элементы псевдобульбарного синдрома – легкая дизартрия, периодическое поперхивание при приеме твердой и жидкой пищи, навязчивая улыбка, двусторонний рефлекс Маринеску – Радовичи. Девиация языка вправо. Не удерживает выведенный из полости рта язык более 3 с. Парезов нет. Мышечный тонус равномерный, обычный, несколько повышен в руках по пластическому типу при контралатеральной активации. Глубокие рефлексы равномерные, средней живости. Вызываются кистевые и стопные патологические знаки с двух сторон (рефлексы Россолимо, Гоффманна, Бабинского). При осмотре наблюдаются периодические мягкие хореоатетодные гиперкинезы в пальцах рук, ног, общее двигательное беспокойство, непостоянная дистония левой руки со сгибанием предплечья и кисти. В позе Ромберга устойчива. Нерезко выраженный постуральный тремор пальцев рук. Пальценосовую пробу выполняет с небольшим интенционным тремором, пяточно-коленную – с некоторой дисметрией с двух сторон.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Дисдиадохокинез с двух сторон. Движения пальцами рук (пальцевой тэппинг) замедлены, неритмичны, их амплитуда снижена. Умеренная апраксия в руках, элементы пространственной апраксии. Походка неуверенная, с элементами брадикинезии. Чувствительных нарушений нет. Функции тазовых органов не нарушены.

Осмотр офтальмолога — патологии глазного дна не выявлено.

Проведено нейропсихологическое обследование с использованием различных шкал и тестов. Краткая шкала оценки психических функций — 17 баллов; Монреальская шкала оценки когнитивных функций — 11 баллов; беглость речи (Verbal Fluency — распознавание букв и категорий): 5 слов/мин, категория животных — 10/мин; сопоставление изображений и цифр (Symbol Digit Modalities Test) — 18 правильных ответов за 90 с; тест прокладывания пути (Trail Making Test) — 2 мин 30 с с 2 ошибками (25 соединений цифр), 4 мин с 2 ошибками (7 соединений из 25 букв и цифр); тест рисования часов — 5 баллов; копирование изображений относительно нормальное. В целом по данным нейропсихологического обследования у пациентки выявлены умеренные нарушения памяти, выраженные лобные нарушения и расстройства пространственного анализа и синтеза.

Проконсультирована психиатром. В беседе пассивна, некоторые вопросы понимает не сразу. Внимание неустойчивое, быстро истощаемое. Мышление неразвитое, замедленное, суждения поверхностны. Способность к обучению на низком уровне. Неусидчива, быстро устает. Многие повседневные навыки освоила лишь частично. Например, испытывает трудности при закрывании и отрывании дверного замка. Чаще всего ей удается сделать это лишь случайно, многократно вращая ключ в ту или иную сторону. Память на текущие события снижена. Не может запомнить свой адрес, хотя помнит тот, по которому жила 7 лет назад. Речь замедленная, слова подбирает с трудом, словарный запас обеднен. В учебе и повседневных делах несамостоятельна. Планирование и следование намеченному плану ей не по силам, многое из начатого оставляет незавершенным. Нуждается в постоянном родительском контроле и побуждении. Реалистичных планов на будущее не строит. При расспросах об этом или уходит от ответа, или только слушает, не участвуя в обсуждении. Иногда трудно понять, есть ли у нее собственное мнение или, возможно, она безразлична к тому, о чем идет речь. Желания незрелые и часто безосновательные. Временами раздражительна, но при этом быстро отходчива. Фиксирована на взаимоотношениях с матерью и братом и часто выражает негативное отношение к ним, причем замечаний матери о неуместности и неадекватности оценок не принимает. Может устанавливать отношения со сверстниками, но нередко обидчивость и несдержанность вместе с неспособностью обдумывать последствия своих поступков приводят к ухудшению отношений. Тревога нефиксированная, периодически усиливается при социальных коммуникациях, заметно ухудшая познавательные функции. Ко многому из того, что раньше было для нее важным, интерес снижен или формален. Заключение: клинически значимая задержка психического развития, сочетающаяся с симптомами прогрессирующего органического снижения когнитивных функций до степени умеренной деменции, сопровождающегося тревогой, неустойчивостью настроения, снижением побуждений и инициативности.

Данные лабораторных и инструментальных исследований. Общие анализы крови, мочи, биохимический анализ крови — без патологии; электроэнцефалография (ЭЭГ) — легкие диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга, дисфункция срединно-стволовых структур. В конце гипервентиляции и после нее выявлены нерезкие билатерально-синхронные пароксизмальные знаки в теменно-затылочных отделах.

Видео-ЭЭГ-мониторинг — во сне патологических ЭЭГ-паттернов и феноменов не зарегистрировано. Пароксизмальная активность носила редуцированный характер, возможно, как отражение функциональной незрелости корковых структур теменно-затылочных областей головного мозга.

Когнитивные вызванные потенциалы P300 — нарушение дифференцировки стимулов, низкий объем оперативной памяти.

УЗИ внутренних органов — умеренно выраженная сплено-мегалия (селезенка 120x50 мм, площадь окружности 48 мм² при максимальной возрастной норме 45 мм²);

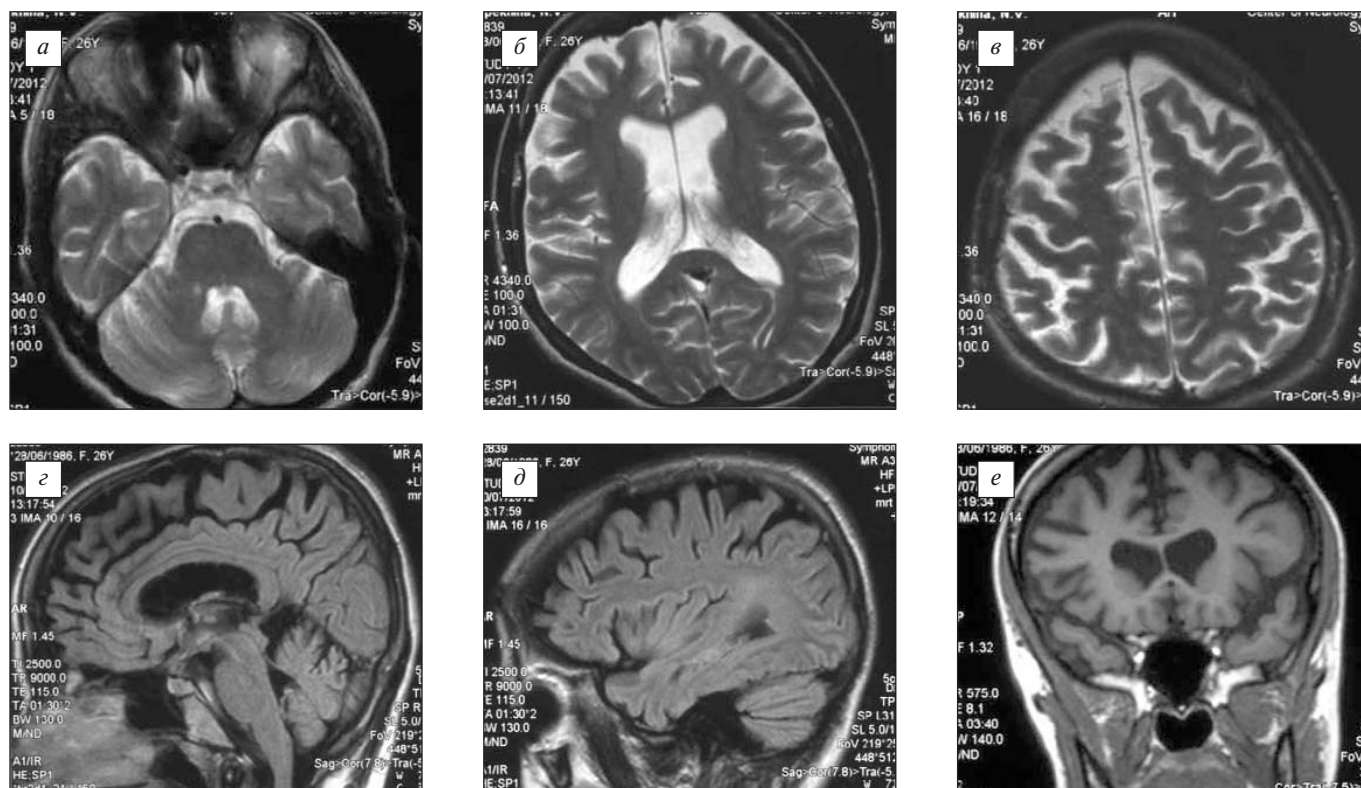
Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга — очаговых изменений вещества головного мозга не выявлено, признаки диффузного дегенеративного процесса (см. рисунок).

Молекулярно-генетический анализ. Методом прямого секвенирования проведен частичный анализ (18–22-й экзоны) гена NPC1 (БНП-С). Выявлена мутация SM992942, приведшая к замене с.3019C>G (р.Р1007А — замена пролина на аланин) в гомозиготном состоянии. Проанализированы также ДНК матери и брата пробанда. У обоих мутация с.3019C>G (р.Р1007А) найдена в гетерозиготном состоянии, таким образом, они являются здоровыми носителями мутации в данном гене.

Клинический диагноз: БНП-С (юношеская форма).

Комментарий

Анализ сочетания характерных соматических, психических и неврологических проявлений заболевания в совокупности с применением новейших методов инструментальной и лабораторной диагностики, включая молекулярно-генетическое исследование, позволили диагностировать БНП-С. Клиническая диагностика в данном случае вызвала значительные трудности. Дифференциальная диагностика проводилась с рядом психических, нейродегенеративных и нейрометаболических заболеваний, включая эндогенные психические расстройства, наследственные и спорадические прогрессирующие мозжечковые дегенерации, первичные и вторичные митохондриальные цитопатии, экстрапирамидные заболевания (разнообразные паркинсонические синдромы, дистония, хоррея, гепатолентикулярная дегенерация и т. д.), прионные болезни, лизосомные болезни накопления, особенно липидозы (болезнь Гоше, ганглиозидозы, лейкодистрофия, болезнь Фарбера и др.) и липофусцинозы. Анализ клинической картины и динамики патологического процесса позволил выделить характерные клинико-anamнестические особенности заболевания, способствовавшие установлению диагноза: 1) развитие в детском возрасте с задержки психического развития в сочетании с неврологическими нарушениями — вертикальным парезом зрения, мозжечковой атаксией, псевдобульбарным синдромом, экстрапирамидными расстройствами (брадикинезия, дис-



MPT (a–e) больной Л.

тония, хореоатетоидные гиперкинезы); 2) «деликатная» изолированная спленомегалия; 3) неуклонное прогрессирующее нарушение когнитивных функций вплоть до развития деменции в сочетании с другими психическими нарушениями (аффективные расстройства, апатия); 4) признаки нейродегенеративного процесса по данным МРТ головного мозга.

В помощь практическим врачам для облегчения клинической диагностики БНП-С голландскими исследователями F.A. Wijburg и соавт. [10] предложен балльный диагностический индекс вероятности БНП-С (см. таблицу), предназначенный для оценки специфичности отдельных симптомов и их сочетаний и помогающий выделить пациентов с более высокой вероятностью наличия БНП-С.

При сумме баллов >70 диагноз БНП-С считается высоковероятным, <40 — маловероятным. В нашем клиническом примере счет по шкале индекса вероятности БНП-С составил 216 баллов, что позволило оценить риск наличия БНП-С как чрезвычайно высокий и целенаправленно провести молекулярно-генетический анализ. Таким образом, индекс вероятности БНП-С позволяет существенно повысить точность диагностики этого орфанного заболевания.

«Золотым стандартом» диагностики БНП-С является частичный или полный молекулярно-генетический анализ генов *NPC1* и *NPC2*, что в подавляющем большинстве случаев позволяет поставить диагноз. Другой важный лабораторный метод диагностики БНП-С — «филипиновый тест», дающий возможность визуализировать характерное флуоресцентное свечение перинуклеарных скоплений неэстерифицированного холестерина при окрашивании культуры

фибробластов филипином. В России приоритет в лабораторной диагностике отдается молекулярно-генетическому исследованию. В качестве метода скрининга все большее распространение получает тандемная масс-спектрометрия, позволяющая провести анализ сотен метаболитов в микроколичествах биологического материала, исключая одновременно десятки наследственных метаболических заболеваний. При БНП-С маркерное значение имеет уровень оксиген-кетостеролов в крови [11].

Современные биотехнологические достижения позволили перевести БНП-С, как и некоторые другие нейрометаболические заболевания, в разряд частично курабельных наследственных болезней. Швейцарской фармацевтической компанией «Actelion Pharmaceuticals Ltd.» разработан препарат миглустат (Завеска®), представляющий собой N-алкилированный иминосар, конкурентно ингибирующий фермент гликозилцерамидсинтазу, катализирующий первый этап синтеза большинства гликофинголипидов, что приводит к уменьшению их накопления в клетках органов-мишеней при БНП-С. Миглустат предназначен для длительного (пожизненного) приема в качестве средства специфической субстрат-редуцирующей терапии БНП-С. Препарат официально зарегистрирован в России в 2009 г. Он улучшает или стабилизирует глазодвигательные функции, когнитивную сферу, глотание, нивелирует двигательные нарушения, увеличивает продолжительность жизни пациентов. Имеются сведения об эффективности препарата при психотических расстройствах, сопровождающих БНП-С [12]. Завеска® выпускается в капсулах по 100 мг, его принимают внутрь независимо от приема пищи, рекомендуемая доза — 200 мг 3 раза в день для взрослых и детей старше 12 лет. Переносимость препарата обычно удовле-

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Индекс вероятности БНП-С

Риск	висцеральные	Категория факторов риска неврологические	психиатрические
Очень высокий 40 баллов/пункт		<ul style="list-style-type: none"> Вертикальный надъядерный паралич взора <input type="checkbox"/> Геластическая катаплексия <input type="checkbox"/> 	
Высокий 20 баллов/пункт	<ul style="list-style-type: none"> Затяжная желтуха новорожденных <input type="checkbox"/> Изолированная необъяснимая спленомегалия (в анамнезе ± в настоящее время) с гепатомегалией или без нее <input type="checkbox"/> 		<ul style="list-style-type: none"> Снижение когнитивных функций или ранняя деменция <input type="checkbox"/>
Средний 10 баллов/пункт		<ul style="list-style-type: none"> Атаксия, неуклюжесть или частые падения <input type="checkbox"/> Дизартрия или дисфагия <input type="checkbox"/> Дистония <input type="checkbox"/> 	<ul style="list-style-type: none"> Симптомы психоза <input type="checkbox"/>
Низкий 5 баллов/пункт		Прогрессирующая и приобретенная мышечная спастичность	<ul style="list-style-type: none"> Резистентность психиатрических симптомов к терапии <input type="checkbox"/> Другие психиатрические симптомы <input type="checkbox"/>
Дополнительно 1 балл/пункт	<ul style="list-style-type: none"> Водянка плода <input type="checkbox"/> Сибсы с водянкой плода <input type="checkbox"/> 	<ul style="list-style-type: none"> Гипотония <input type="checkbox"/> Задержка психомоторного развития <input type="checkbox"/> Судороги (парциальные или генерализованные) <input type="checkbox"/> Миоклонус <input type="checkbox"/> 	<ul style="list-style-type: none"> Деструктивное или агрессивное поведение в детском и подростковом возрасте <input type="checkbox"/>
Сумма по категориям	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Комбинация категорий	Висцеральные + психиатрические 40 баллов <input type="checkbox"/>	Висцеральные + неврологические 40 баллов <input type="checkbox"/>	Неврологические + психиатрические 20 баллов <input type="checkbox"/>
Семейный анамнез	Риск 1-й степени: родители или сибсы с БНП-С 40 баллов <input type="checkbox"/>	Риск 2-й степени: двоюродные братья/сестры 10 баллов <input type="checkbox"/>	
Прогностический балл	<input type="text"/>		

творительная, типичными побочными эффектами являются снижение массы тела (примерно у 60% пациентов) и диарея. Снижение массы тела на 5–10% обычно максимально нарастает в течение первого года приема препарата, в дальнейшем, как правило, масса тела стабилизируется и восстанавливается до исходной. Диарея и другие диспепсические расстройства связаны с ингибированием миглустатом дисахаридазы желудочно-кишечного тракта, что поддается коррекции диетой, исключающей употребление продуктов, содержащих ди- и олигосахариды (в первую очередь лактозу), приемом пробиотиков и ферментных препаратов. Назначение миглустата при БНП-С необходимо при наличии неврологических нарушений. Пациентам без неврологических расстройств терапия миглустатом не показана. В последние годы опубликованы детальные обзоры, посвященные клинической симптоматике БНП-С, которые помогают диагностировать заболевание в ранних стадиях и своевременно начать профилактическое лечение, разработаны подробные методические рекомендации по диагностике и лечению БНП-С, ведению пациентов [7, 13–16].

Больная Л., представленная в клиническом наблюдении, принимает препарат Завеска® в течение 5 мес в рекомендуемой дозе 600 мг/сут. Переносимость терапии в це-

лом удовлетворительная, диспепсических расстройств не наблюдается, пациентка соблюдает умеренную низкоуглеводную диету. К концу 3-го месяца терапии отмечены потеря массы тела на 7–8%, увеличение выраженности постурального тремора рук, поллакиурия. Благодаря снижению суточной дозы миглустата до 400 мг и повышению калорийности питания начала восстанавливаться масса тела, пациентка вновь переведена на суточную дозу Завески® 600 мг, при этом не наблюдалось учащения стула, нарастания тремора рук и поллакиурии. Планируется дальнейший регулярный клинический и лабораторно-инструментальный мониторинг.

Несомненно, залогом успешной диагностики и лечения БНП-С является максимально полная информированность об этой наследственной патологии врачей, пациентов и членов их семей. С этой целью компанией «Actelion» созданы локализованные русскоязычные Интернет-ресурсы (<http://npc-info.ru> и <http://www npc-si.ru>), на которых представлены данные о диагностике БНП-С, интерактивный индекс вероятности БНП-С, а также истории болезни и жизни реальных пациентов, видеоматериалы и другая информация о заболевании, существующих и перспективных методах его лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Liscum L, Klanske JJ. Niemann-Pick disease type C. *Curr Opin Lipidol*. 1998;9(2):131–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00041433-199804000-00009>.
2. Morris JA, Carstea ED. Niemann-Pick C disease: cholesterol handling gone awry. *Mol Med Today*. 1998;4(12):525–31. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1357-4310\(98\)01374-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1357-4310(98)01374-4).
3. Carstea ED, Morris JA, Coleman KG et al. Niemann-Pick C1 disease gene: homology to mediators of cholesterol homeostasis. *Science*. 1997;277(5323):228–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.277.5323.228>.
4. Naureckiene S, Sleat DE, Lackland H et al. Identification of HE1 as the second gene of Niemann-Pick C disease. *Science*. 2000;290(5500):2298–301. DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.290.5500.2298>.
5. Михайлова СВ, Захарова ЕЮ. Болезнь Ниманна–Пика тип С: методическое пособие. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2012. [Mikhaylova SV, Zakharova EYu. *Bolezn' Nimanna–Pika tip S: metodicheskoe posobie*. Moscow: GEOTAR-Media; 2012.]
6. Михайлова СВ, Захарова ЕЮ, Петрухин АС. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков. Диагностика и подходы к лечению. Москва: Литтерра; 2011. [Mikhaylova SV, Zakharova EYu, Petrukhin AS. *Neyrometabolicheskie zaboлевaniya u detey i podrostkov. Diagnostika i podkhody k*
7. Vanier MT. Niemann-Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:16. DOI: 10.1186/1750-1172-5-16.
8. Ключников СА. Алгоритм диагностики болезни Ниманна–Пика, тип С. *Нервные болезни*. 2012;4:8–12. [Klyushnikov SA. *Algoritm diagnostiki bolezni Nimanna–Pika, tip S. Nervnye bolezni*. 2012;4:8–12.]
9. Руденская ГЕ, Букина ТМ, Захарова ЕЮ. Болезнь Ниманна–Пика, тип С: взрослая форма с преобладанием психических расстройств. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(7):71–5. [Rudenskaia GE, Bukina TM, Zakharova EYu. *Niemann-Pick disease, type C: an adult form with the prevalence of psychiatric presentations. Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2011;111(7):71–5.
10. Wijburg FA, Sedel F, Pineda M et al. Development of a Suspicion Index to aid diagnosis of Niemann-Pick disease type C. *Neurology*. 2012;78(20):1560–7. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182563b82. Epub 2012 Apr 18.
11. Jiang X, Sidhu R, Porter FD et al. A sensitive and specific LC-MS/MS method for rapid diagnosis of Niemann-Pick C1 disease from human plasma. *J Lipid Res*. 2011;52(7):1435–45. DOI: 10.1194/jlr.D015735. Epub 2011 Apr 24.
12. Szakszon K, Szegedi I, Magyar A et al. Complete recovery from psychosis upon miglustat treatment in a juvenile Niemann-Pick C patient. *Eur J Paediatr Neurology*. 2013;pii: S1090-3798(13)00132-3. DOI: 10.1016/j.ejpn.2013.08.002.
13. Новиков ПВ, Семьячкина АН, Воинова ВЮ, Захарова ЕЮ. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Ниманна–Пика тип С. Москва; 2013. Доступ по ссылке: <http://www.med-gen.ru/docs/bolezn-nimanna-pika-tip-c.pdf> [Novikov PV, Semyachkina AN, Voinova VYu, Zakharova EYu. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu bolezni Nimanna–Pika tip S*. Moscow; 2013. Available from <http://www.med-gen.ru/docs/bolezn-nimanna-pika-tip-c.pdf>
14. Wraith JE, Baumgartner MR, Bembi B et al. Recommendations on the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C. *Mol Genet Metab*. 2009;98(1–2):152–65. DOI: 10.1016/j.ymgme.2009.06.008. Epub 2009 Jun 14.
15. Patterson MC, Hendriksz CJ, Walterfang M et al. Recommendations for the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C: an update. *Mol Genet Metab*. 2012;106(3):330–44. DOI: 10.1016/j.ymgme.2012.03.012. Epub 2012 May 8.
16. Mengel E, Hans-Hermann Klü nemann NH, Lourenco CM et al. Niemann-Pick disease type C symptomatology: an expert-based clinical description. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8(1):166. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-8-166>.