

# Болезнь Ниманна–Пика, тип С – лизосомная патология с нарушением внутриклеточного транспорта липидов

*С.А. Ключников*

Представлен обзор современных сведений о болезни Ниманна–Пика, тип С – одной из наследственных форм лизосомных болезней накопления, связанной с нарушением внутриклеточного транспорта липидов, в первую очередь холестерина. Приведены данные по этиологии и патогенезу заболевания, клинической синдронологии, подробно освещены критерии и методы клинической и лабораторной диагностики. Представлены имеющиеся методы лечения болезни Ниманна–Пика, тип С, включая субстратредуцирующую терапию препаратом миглустат, а также вспомогательную и симптоматическую терапию. Приведен краткий обзор разрабатываемых перспективных методов лечения, основанных на современных достижениях молекулярной биологии и нейробиологии.

**Ключевые слова:** болезнь Ниманна–Пика, тип С, лизосомные болезни накопления, интрацеллюлярный транспорт липидов, клинические фенотипы, спленомегалия, вертикальный супрануклеарный паралич зрения, индекс вероятности, молекулярно-генетический анализ, субстратредуцирующая терапия, миглустат.

В настоящее время термином “болезнь Ниманна–Пика, тип С” (БНП-С) обозначается отдельная нозологическая форма редкой нейровисцеральной лизосомной болезни накопления, характеризующейся уникальными нарушениями интрацеллюлярного транспорта холестерина и других липидов с секвестрацией неэстерифицированного холестерина в лизосомах и эндосомах [1–7]. Болезнь Ниманна–Пика, тип С – наследственная патология, передающаяся по аутосомно-рецессивному типу. Это хроническое, неуклонно прогрессирующее, инвалидизирующее заболевание, развивающееся в любом возрасте и приводящее к преждевременной смерти [8, 9]. Клиническая картина БНП-С характеризуется крайней степенью фенотипического полиморфизма с сочетанием разнообразных висцеральных, неврологических и психиатрических манифестаций, которые на разных стадиях развития заболевания могут быть изолированными. Возраст дебюта и течение БНП-С также могут варьировать в широких пределах как у больных из разных семей, так и у сибсов [8, 9]. Большой проблемой является тот факт, что из-за неспецифичности многих клинических проявлений БНП-С нередко пациенты первоначально попадают на прием к врачам общей практики, не являющимся узкопрофильными специалистами, вследствие чего болезнь остается нераспознанной на протяжении многих лет; средний срок постановки верифицированного клинического диагноза составляет 5–6 лет после начала неврологических симптомов [10–14]. Следует отметить, что отдельные клинические проявления БНП-С не являются патогномичными для этого заболевания, однако сочетания многих симптомов являются весьма

специфичными, так что тщательный анализ сочетаний разнообразных клинических симптомов и выделение ведущего клинического синдрома служат краеугольным камнем в постановке клинического диагноза БНП-С, требующего последующей лабораторной (биохимической и молекулярно-генетической) верификации.

## Краткая историческая терминологическая справка

Термин “болезнь Ниманна–Пика” (БНП) применялся с конца 1920-х годов для обозначения гетерогенной группы аутосомно-рецессивных лизосомных болезней накопления, для которых характерно развитие гепатоспленомегалии и накопление сфингомиелина в ретикулоэндотелиальной ткани и паренхиме различных органов, как с вовлечением, так и без вовлечения нервной системы. Болезнь получила название по именам выдающихся немецких исследователей – врача А. Niemann и морфолога L. Pick, описавших данную группу лизосомных болезней. В 1958 г. А. Crocker и S. Farber установили, что имеется широкая вариабельность возраста начала и клинических проявлений этой патологии, что в дальнейшем побудило А. Crocker классифицировать БНП на 4 типа – А, В, С и D [15, 16]. Тип А по клиническому течению – наиболее тяжелая, злокачественная форма заболевания с ранним развитием патологии центральной нервной системы (ЦНС) и висцеральными поражениями, а также массивными висцеральными и церебральными накоплениями сфингомиелина. Тип В характеризовался медленным и более доброкачественным хроническим течением с выраженным висцеральным вовлечением без поражения ЦНС. Типы С и D характеризовались умеренно тяжелым и медленно прогрессирующим течением с менее выраженным висцеральным поражением. При этом тип D наблюдался исключительно у пациентов фран-

**Сергей Анатольевич Ключников** – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. V неврологического отделения ФГБУ “Научный центр неврологии РАМН”, Москва.

ко-акадского происхождения (одна из групп современных франко-канадцев) из Новой Шотландии, являющейся частью Канады. В 1966 г. R.O. Brady et al. впервые выявили грубый дефицит активности сфингомиелиназы в тканях у пациентов, страдающих БНП-А и БНП-В [17]. Данный энзимный дефект отсутствовал у лиц, страдающих БНП-С и БНП-Д, это явилось первым свидетельством того факта, что последние два типа отличаются от БНП-А и БНП-В по своей этиопатогенетической сущности. В целом ряде дальнейших исследований была подтверждена концепция БНП-С как атипичной лизосомной болезни накопления, не связанной с дефектом фермента сфингомиелиназы [1–7, 9, 18]. В настоящее время термином “БНП” обозначают две весьма значительно дифференцированные группы лизосомных заболеваний – болезни с дефицитом кислой сфингомиелиназы при мутациях в гене *SMPD1* в локусе 11p15.4–p15.1 (типы А и В) и БНП-С с нарушением трафика эндоцеллюлярного холестерина – мутации в генах *NPC1* (локус 18q11.2) или *NPC2* (локус 14q24.3). Тип D в настоящее время отдельно не выделяется.

### Этиология и патогенез

Современные достижения молекулярной генетики позволили в 1990-х–начале 2000-х годов установить первичный молекулярный дефект при БНП-С. Описаны два различных генетических локуса заболевания и идентифицированы два отдельных гена, ответственных за развитие одного и того же фенотипа [19–22]. Мутации гена *NPC1* встречаются у 95% семей, включая семьи с БНП, обозначаемой ранее как тип D [20, 23]. Мутации в гене *NPC2* встречаются в значительно меньшем числе семей (примерно 4% случаев), еще в 1% случаев, возможно, имеют место до сих пор не идентифицированные мутации [8, 22, 24].

Продукт гена *NPC1* является интегрированным мембранным протеином, содержащим 13 трансмембранных доменов, локализованных в так называемых “поздних эндосомах”. Его функция до конца не расшифрована, однако считается, что он играет центральную роль в модулировании внутриклеточного перераспределения холестерина и гликофинголипидов [6, 25–27]. Белок, кодируемый геном *NPC2*, является гликопротеином, который экспрессируется во всех органах и тканях, с максимальной концентрацией в эпидидимальной жидкости, яичках, почках и печени. Белок *NPC2* является растворимым переносчиком холестерина. Предполагается, что белок *NPC1* работает в тесной “связке” с белком *NPC2* [28, 29]. Выявлено, что белки *NPC1* и *NPC2* регулируют интрацеллюлярный гомеостаз стеролов опосредованно через окистеролы [30]. Мутации в любом из генов приводят к одинаковому клеточному дефекту, включающему нарушенную эстерификацию холестерина и интрацеллюлярный транспорт липидов, стимулируют развитие апоптоза [2, 31–33]. Это приводит к внутриклеточному накоплению различных липидов и вторичному нарушению метаболизма сфинголипидов с постепенной ги-

белью клеток органов-мишеней, преимущественно ЦНС и ретикулоэндотелиальной системы, что вызывает развитие фенотипа заболевания. В костном мозге, селезенке, печени и других органах и тканях выявляются так называемые “пенистые клетки” – нагруженные липидами макрофаги.

Ген *NPC1* содержит 25 экзонов, ген *NPC2* – значительно меньше (всего 5 экзонов) [34, 35]. На конец 2013 г. обнаружено свыше 300 мутаций в первом гене и приблизительно 20 – во втором, с абсолютным превалированием точковых мутаций [36]. Для определенных генетических мутаций выявляются генофенотипические корреляции, в частности зависимость между носительством конкретной мутации и тяжестью клинических проявлений [9]. Так, в гене *NPC1* выявлены следующие корреляции: 1) при мутации с.3182T>C (p.Ile1061Thr) в популяции выходцев из Латинской Америки в долине реки Рио-Гранде на юго-западе Северной Америки, в Великобритании и Франции ни один из индивидумов не имел тяжелых инфантильных форм БНП-С; 2) той же группой исследователей обнаружено, что мутации, преждевременно терминирующие кодон, затрагивающие стеролчувствительный домен, а также мутация с.3160G>A (p.Ala1054Thr) ассоциированы с ранним началом болезни и “классическими” биохимическими нарушениями; 3) в исследовании, включавшем 40 неродственных индивидумов испанского происхождения, было выявлено, что лица, гомозиготные по мутации с.2324A>C (p.Gln775Pro), наследуют тяжелые инфантильные неврологические варианты БНП-С, а у лиц, гомозиготных по мутации с.530G>A (p.Cys177Tyr), наблюдался поздний инфантильный клинический фенотип [37–39].

При исследовании гена *NPC2* отмечены следующие генофенотипические корреляции: 1) было обнаружено 5 мутаций, все, кроме с.190+5G>A (IVS2+5G>A), ассоциировались с тяжелым клиническим фенотипом – легочными инфильтратами, респираторной недостаточностью и смертью в возрасте до 4 лет. У 2 индивидумов с указанной сплайсинговой мутацией имел место ювенильный дебют болезни и большая продолжительность жизни; 2) болезнь с поздним началом у взрослых и с атрофией лобной доли описана в ассоциации с мутацией с.115G>A (p.Val39Met); 3) дебют заболевания в неонатальном или раннем младенческом периоде и смерть в раннем детстве отмечены у детей, гомозиготных по мутациям с.133C>T (p.Gln45\*), с.141C>A (p.Cys47\*) и с.295T>C (p.Cys99Arg), в то же время более длительное выживание в среднем возрасте наблюдалось у лиц, гомозиготных по с.115G>A (p.Val39Met) и с.199T>C (p.Ser67Pro) [38, 40, 41].

Остаются нерешенными вопросы, касающиеся точных функций генов *NPC1* и *NPC2*, так же как и роли сфингозина и других липидов в патогенезе заболевания [31]. Требуются дальнейшие исследования биохимических и клеточных механизмов, ведущих к развитию заболевания, для разработки новой патогенетической терапии.

### Эпидемиология

Болезнь Ниманна–Пика, тип С встречается во всех этнических группах, хотя некоторые мутации могут превалировать в определенных этносах [42, 43]. Франко-акадцы в Новой Шотландии, лица латиноамериканского происхождения из Колорадо и Нью-Мексико (США), а также бедуины из Израиля образуют генетические изоляты с более высокой заболеваемостью, что может быть объяснено наличием “эффекта основателя” (founder effect). Истинную заболеваемость оценить весьма сложно. До 1990-х годов (когда был открыт молекулярный дефект заболевания) во многих случаях БНП-С оставалась нераспознанной, так как фатальные инфантильные случаи заболевания часто не диагностировались и отсутствовали специальные достоверные методы лабораторной диагностики новорожденных [9]. В настоящее время минимальная оцениваемая заболеваемость БНП-С составляет 1 случай на 120 000 живых новорожденных, ее частота в популяции оценивается как 1 : 1,25 млн., хотя считается, что этот уровень весьма недооценен вследствие сложностей диагностики заболевания. Если в статистику включают подтвержденные пренатальные случаи, закончившиеся внутриутробной смертью плода, заболеваемость увеличивается до 1 : 100 000 [9]. Общая распространенность, возможно, несколько выше, чем подсчитанная заболеваемость, благодаря относительно продолжительной длительности жизни у лиц с поздним началом болезни, хотя достоверные данные всё еще отсутствуют.

**Таблица 1.** Классификация клинических симптомов и синдромов при БНП-С (по [10])

Расстройства	Симптомы
Висцеральный синдром	Изолированная спленомегалия неясного генеза Гепатоспленомегалия Длительная холестатическая неонатальная желтуха Водянка плода или фетальный асцит Легочные нарушения (аспирационная пневмония, альвеолярный липидоз, интерстициальная пневмония) Тромбоцитопения
Неврологический синдром	ВСПВ Атаксия Дистония Дизартрия Дисфагия Мышечная гипотония Неуклюжесть Геластическая катаплексия Задержка психомоторного развития Эпилептические припадки Потеря слуха
Психические нарушения	Ранние когнитивные расстройства Первичные шизофреноподобные психозы Агрессивное поведение Неуклонное прогрессирование психических нарушений, резистентных к терапии

### Клинические симптомы, фенотипы и течение заболевания

Тщательный анализ анамнеза и клинической картины заболевания является краеугольным камнем успешной диагностики. В течение многих лет проводились отбор и анализ клинических фенотипов подтвержденных случаев БНП-С. Большой вклад в разработку клинических критериев заболевания внесла французская исследовательница М.Т. Vanier, которая в 1997 г. сформулировала клинические критерии БНП-С [44]. По М.Т. Vanier, диагноз БНП-С надо предполагать у индивидуумов со следующими проявлениями: 1) водянка плода либо неонатальное поражение печени, сопровождающееся продолжительной желтухой или холестазом и легочными инфильтратами; 2) гипотония у младенцев без явного прогрессирования на протяжении нескольких месяцев или лет; 3) вертикальный супрануклеарный паралич зрения (ВСПВ), сопровождающийся прогрессирующей атаксией, дизартрией, дистонией, иногда эпилептическими припадками и геластической катаплексией, начинающимися в детстве и медленно прогрессирующими на протяжении многих лет. Изредка подобные неврологические проявления могут начинаться в подростковом периоде или у взрослых; 4) психические расстройства, напоминающие депрессию или шизофрению, в сочетании с отдельными неврологическими проявлениями, начинающимися у подростков либо у взрослых.

В 2010 г. М.Т. Vanier предложила классификацию клинических фенотипов в зависимости от возраста дебюта заболевания, использованную при разработке клинических рекомендаций по диагностике и лечению БНП-С [8, 9]. Выделены следующие формы БНП-С: перинатальная (возникающая до 2 мес жизни), ранняя младенческая (от 2 мес до 2 лет), поздняя младенческая (от 2 до 6 лет), юношеская (от 6 до 15 лет), взрослая (дебют после 15 лет). В настоящее время верхний возраст юношеской формы иногда ограничивают 12-летним возрастом, а подростковую и взрослую формы выделяют при дебюте заболевания в возрасте после 12 лет [10].

В 2011–2012 годах международной группой экспертов под руководством голландского исследователя F.A. Wijburg была разработана оценочная шкала – индекс вероятности БНП-С, – позволяющая количественно (в баллах) оценить клинические проявления заболевания и созданная, чтобы помочь клиницистам отобрать пациентов с высокой степенью вероятности наличия БНП-С для проведения дальнейшей лабораторной диагностики [45–47]. Шкала построена на принципе оценки чувствительности и специфичности отдельных клинических проявлений БНП-С и их комбинаций. При сумме баллов более 70 диагноз БНП-С считается высоковероятным (пациент должен быть направлен в специализированную лабораторию), при сумме баллов менее 40 – маловероятным. При промежуточном результате (от 40 до 69 баллов) необходимо привлечение специалистов

и использование дополнительных методов исследований. Имеется русскоязычная интерактивная веб-версия индекса вероятности БНП-С (<http://www.npc-si.ru>).

Болезнь Ниманна–Пика, тип С – системное заболевание, как и многие лизосомные болезни проявляющееся поражением селезенки, печени, мозга, его клиническая синдромология представлена разнообразным сочетанием висцеральных, неврологических и психических проявлений (табл. 1) [10]. Характерные комбинации симптомов, которые с большой долей вероятности позволяют предположить наличие БНП-С, – это спленомегалия и ВСПВ, спленомегалия и атаксия, спленомегалия и шизофреноподобные психозы, психические нарушения и когнитивный дефицит, атаксия с дистонией, дизартрией/дисфагией и когнитивным дефицитом (табл. 2) [10]. Ниже более подробно рассмотрены отдельные клинические проявления БНП-С.

### Висцеральные симптомы

**Изолированная спленомегалия** в сочетании с гепатомегалией или без нее наблюдается у большинства пациентов с БНП-С и является значимым индикатором болезни по индексу вероятности, особенно при ее сочетании с другими неврологическими и/или психическими симптомами (ВСПВ, атаксией, шизофреноподобными симптомами) [8, 45, 48]. Выраженность спленомегалии варьирует от легкой до значительной, причем ее степень не коррелирует с неврологическим дефицитом, тяжестью или стадией заболевания. При наличии изолированной необъяснимой спленомегалии у любого пациента всегда необходимо включение БНП-С в круг дифференциальной диагностики и проведение целенаправленного поиска других возможных проявлений заболевания. Отсутствие спленомегалии не предполагает исключения диагноза БНП-С. Со временем спленомегалия может регрессировать [9].

У детей наличие спленомегалии может быть оценено при простой пальпации, причем пальпирующаяся селезенка свидетельствует об увеличении ее размера по крайней мере в 2 раза. У подростков и взрослых спленомегалия обычно может быть определена только с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) [8, 11].

Гепатомегалия встречается гораздо реже у взрослых пациентов и является неспецифичным симптомом, обычно она развивается в сочетании со спленомегалией, иногда может быть изолированной, не имеет тенденции к спонтанному регрессу со временем [8, 11]. Характерно, что степени выраженности гепатомегалии и спленомегалии не связаны друг с другом.

**Беспричинная или длительная холестатическая желтуха.** Ее выраженность может варьировать от транзиторной гипербилирубинемии с преимущественным повышением уровня прямого (конъюгированного) билирубина до тяжелой холестатической гепатопатии, приводящей к печеночной недостаточности и смерти в возрасте до 1 года. Является высокозначимым висцеральным симптомом

**Таблица 2.** Симптомы и комбинации симптомов, характерные для БНП-С (по [10])

Спленомегалия	+	ВСПВ Мышечная гипотония Шизофреноподобные психозы Геластическая катаплексия Задержка психомоторного развития
Атаксия	+	Дистония Дизартрия/дисфагия Регресс когнитивных функций
Психические нарушения	+	Регресс когнитивных функций

БНП-С, часто наблюдающимся у детей с ранними или поздними инфантильными формами заболевания [45, 49–51]. При БНП-С желтуха всегда холестатического происхождения, при этом конъюгированный билирубин сыворотки крови имеет уровень более 20 мкмоль/л, составляя более 30% всего билирубина, на протяжении периода более 2 нед [8]. Однако уровень гипербилирубинемии и скорость ее регресса не несут какой-либо специфики при БНП-С.

**Фетальная водянка.** Наличие перинатальной водянки или сибсов с водянкой встречается весьма часто у новорожденных с лизосомными болезнями накопления [52, 53]. Однако данный симптом неспецифичен для БНП-С [45, 49]. При БНП-С гидропс имеет неиммунное происхождение и всегда сочетается с асцитом в отличие от классической водянки плода. Он обычно диагностируется при УЗИ плода и выглядит как генерализованный фетальный отек с накоплением жидкости в брюшной полости или в перикарде.

**Легочные инфильтраты** могут встречаться при обеих формах БНП-С и часто ассоциируются с более тяжелым течением заболевания. При БНП-С, вызванной мутациями гена *NPC2*, клиническая картина может быть подобна таковой хронических болезней легких новорожденных [54, 55]. Специфическая терапия легочных манифестаций не разработана, хотя есть сообщения о положительном эффекте трансплантации костного мозга у таких пациентов [56].

**Тромбоцитопения** у новорожденных и детей первых 1,5 лет жизни является неспецифичным симптомом, так как патология тромбоцитов обычна в случаях спленомегалии и описана при других лизосомных болезнях накопления [8]. Инфильтрации костного мозга “пенистыми клетками” могут также вызывать тромбоцитопению у новорожденных. Обычно у пациентов с наличием типичных “пенистых клеток” наблюдаются выраженная спленомегалия, тромбоцитопения, костномозговые инфильтраты и другая висцеральная симптоматика. В редких случаях пациенты с типичными “пенистыми клетками” и спленомегалией, отмечающимися с раннего возраста, могут оставаться асимптомными в неврологическом плане на протяжении многих лет.

### Неврологические симптомы

**Вертикальный супрануклеарный паралич зора.** Характеризуется нарушением саккадирующих движений глазных яблок в вертикальном направлении вследствие

супрануклеарного поражения [57]. У пациентов с ВСПВ нарушены произвольные и рефлекторные вертикальные саккады, а также вестибулоокулярный нистагм. Вертикальный супрануклеарный паралич зрения является характерным неврологическим признаком БНП-С, а в сочетании с другими симптомами (спленомегалией, атаксией, психическими нарушениями) становится высокодостоверным симптомом заболевания [45]. Горизонтальные саккады также страдают на поздних стадиях болезни, что отражает прогрессирующую дегенерацию нейронов в пределах парамедианной ретикулярной формации моста [57–59]. Потеря нейронов в ростральных интерстициальных ядрах медиального продольного пучка приводит к нарушению произвольных и непроизвольных вертикальных саккад, быстрой фазы вертикального нистагма. При этом вестибулоокулярный рефлекс часто остается сохранным до поздних стадий заболевания. Медленные вертикальные саккады с неполной амплитудой и последующими компенсирующими движениями головы могут быть первым симптомом у детей и младенцев задолго до развития паралича зрения, дебютируя в возрасте до 2 лет. Если у ребенка отмечается неуклюжесть и частые падения, но ВСПВ не диагностируется, должны быть оценены инициация, скорость и амплитуда вертикальных саккад. Ребенок закрывает глаза, когда пытается посмотреть вверх, и открывает их, когда достигает верхней позиции, либо может моргать, когда его просят посмотреть вверх. У более старших детей, подростков и взрослых взгляд вниз может поражаться первым. Это может выглядеть как кивок головы вниз при письме и других действиях либо проявляться в виде затруднений при передвижении по лестнице.

При неврологическом осмотре необходимо оценивать произвольные вертикальные саккады, а не только следящие движения глазных яблок [57]. Вертикальный супрануклеарный паралич зрения может быть неправильно интерпретирован как вертикальная окуломоторная апраксия (ОМА), при которой также могут страдать вертикальные саккады. Их надо дифференцировать, оценивая рефлекторные саккады, которые вовлечены в патологический процесс при ВСПВ, но более сохранены при ОМА [57]. Кроме того, ВСПВ вызывает снижение скорости саккад и уменьшение их объема, в то время как саккады при ОМА характеризуются дефицитом инициации произвольных вертикальных саккад с сохранением нормальной вертикальной быстрой фазы нистагма. У детей ОМА обычно возникает в горизонтальной плоскости, однако наличие нарушенной инициации и скорости вертикальных саккад делает диагноз ОМА менее вероятным и позволяет предположить ВСПВ.

**Атаксия.** Ассоциирована с ранней дегенерацией и потерей клеток Пуркинью [60, 61]. При БНП-С атаксия сопровождается замедленностью движений в сравнении с атактическими синдромами при других заболеваниях. На ранних стадиях заболевания походка может оставаться нормальной. Дети с мягкими формами БНП-С выглядят

медлительными. Атаксия обычно возникает после появления дистонии, однако при инфантильных случаях атаксия может развиваться раньше. Пациенты с БНП-С могут нормально выполнять мозжечковые пробы, но более медленно. Болезнь Ниманна–Пика, тип С является одним из примеров аутосомно-рецессивныхocerebellарных атаксий [62]. Дифференциально-диагностические признаки, отличающие БНП-С от других видов наследственных атаксий, следующие: отсутствует пигментная дегенерация сетчатки, обычно не встречается периферическая невропатия у взрослых пациентов, выраженная атрофия мозжечка наблюдается только на поздних развернутых стадиях болезни. Наличие сопутствующих ВСПВ в сочетании со спленомегалией обычно подтверждает диагноз БНП-С.

**Геластическая катаплексия** – эпизоды внезапной потери мышечного тонуса без потери сознания, которые могут приводить к падениям, – является одним из частых симптомов БНП-С [45]. Может варьировать от ощущения “резиновых ног” и наличия слабых кивков головы до полного коллапса туловища, обычно появляется начиная с 2-летнего возраста, как правило, связана с эмоциональными стимулами, чаще позитивного характера (смех) [8]. У детей падения вследствие катаплексии могут неправильно интерпретироваться как проявления церебеллярной атаксии [63]. Геластическую катаплексию, сопровождающуюся нормальной электроэнцефалограммой, следует дифференцировать от геластических припадков, которые складываются из клинических симптомов эпилепсии и изменений на электроэнцефалограмме. Так как геластическая катаплексия может быть частью нарколептической тетрады, включающей катаплексию, нарколепсию, бессоницу и гипнагогические галлюцинации, то необходимо ее исключать, так как она обычно не наблюдается при БНП-С.

**Дистония.** Весьма распространена у пациентов с БНП-С, чаще она встречается у подростков и взрослых, чем при ювенильных формах [9, 63]. При БНП-С этот симптом редко бывает изолированным, обычно он сочетается с атаксией, что весьма специфично для БНП-С [64]. При изолированной дистонии это может приводить к постановке ошибочного диагноза наследственных дистоний DYT1 и DYT6. При БНП-С дистония поражает конечности и мимическую мускулатуру. На поздних стадиях болезни также могут вовлекаться туловище и шея, страдать походка [65]. Типичными являются такие симптомы, как фокальная дистония кистей со сгибанием запястий, форсированная легкая улыбка при разговоре в результате дистонии нижней челюсти и складчатость лба. Дистония со временем прогрессирует. Дифференциальный диагноз дистоний при врожденных болезнях обмена веществ включает болезни дыхательной цепи, дефицит пируватдегидрогеназы, дефицит транспортера глюкозы 1, дефицит витамина E, органические ацидемии, нарушения цикла мочевины, гомоцистинурию, болезнь Вильсона–Коновалова. Генетические

формы первичных дистоний не являются нейродегенеративными заболеваниями.

**Дизартрия.** Проявляется нечеткой речью с нарушенным произношением звуков и слогов вследствие нарушения координированности моторных речевых систем [66]. Это является результатом сочетания дизартрии и дистонии и возникает при мозжечковой патологии и поражении базальных ганглиев. Дисфагия (нарушение глотания) связана не только с бульбарным синдромом (поражение моторных и сенсорных компонентов глотания), но и с поражением коры лобной доли головного мозга и псевдобульбарным синдромом. При БНП-С симптом обычно проявляется рано или поздно [8]. Дисфагия часто сочетается с аспирационной пневмонией, одной из наиболее частых причин смерти при БНП-С [67, 68].

**Мышечная гипотония** – первые неврологические проявления БНП-С, возникающие на 2-м году жизни. Это неспецифический признак заболевания, однако раннее появление гипотонии ассоциируется с более тяжелым инфантильным типом БНП-С [45]. У детей, начинающих самостоятельно ходить, неуклюжесть складывается из комбинации гипотонии, дебюта атаксии и нарушенных движений глазных яблок, что приводит к спотыканиям о препятствия. У школьников неуклюжесть обычно связана с атаксией и может манифестировать в виде ухудшения почерка, ассоциированного с таким мозжечковым симптомом, как дисметрия.

**Задержка развития** при БНП-С включает задержку моторного развития (медленные движения во время ходьбы и переноски объектов, неуклюжесть), задержку речевого развития, нарушения окулomotorных функций, задержку формирования социальных связей. При сочетании с другими проявлениями (спленомегалией, ВСПВ) задержка развития весьма специфична для БНП-С. Практически у всех детей с БНП-С, имеющих задержку развития, выявляется спленомегалия. Этот симптом весьма сильно варьирует в своей выраженности. Частый симптом при БНП-С – задержка появления речи вплоть до 3–4 лет.

**Эпилептические припадки.** Могут быть парциальными/локальными или генерализованными, миоклоническими или тонико-клоническими, варьировать по выраженности и интенсивности [8]. При проведении дифференциальной диагностики необходимо исключать митохондриальные болезни или миоклонус-эпилепсии.

**Потеря слуха.** Встречается у 20% пациентов с БНП-С, может быть разной степени выраженности, чаще наблюдается у взрослых [9].

### Психические нарушения при БНП-С

**Когнитивные нарушения.** Прогрессирующие когнитивные расстройства развиваются у всех больных БНП-С и являются характерным симптомом заболевания, будучи особо специфичными в комбинации с ВСПВ [45]. У взрослых типичный когнитивный дефицит характеризуется раз-

витием синдрома нарушений управляющих функций (НУФ) и нарушением памяти. Начальные проявления могут быть мягкими. Нарушения управляющих функций представлены расторможенностью, персеверациями (ригидностью, застреваниями мышления и трудностями переключения), нарушением суждений и абстрактного мышления, дефицитом внимания, когнитивным замедлением. Расторможенность часто является ранним симптомом наряду с мнестическими расстройствами.

Когнитивные нарушения у детей манифестируют задержкой нормального когнитивного развития или умственной ретардацией. Обычно ребенок достигает определенной стадии развития, затем перестает развиваться и начинает прогрессирующе деградировать. Синдром дефицита внимания и гиперактивности в детском возрасте может быть прекурсором развития БНП-С в юности и во взрослом возрасте.

Мнестические расстройства, включая нарушенное запоминание и дезориентацию, отражают развитие патологических изменений в гиппокампе [69]. Когнитивное замедление может быть следствием изменений в белом веществе, вызывая нарушение лобно-подкорковых связей [70]. Кроме того, непосредственное поражение стриатума вызывает развитие подкорковой деменции посредством нарушения фронтостриарных связей.

Болезнь Ниманна–Пика, тип С необходимо дифференцировать от болезни Альцгеймера, также характеризующейся развитием деменции и нарушением кратковременной памяти. Когнитивные нарушения при БНП-С характеризуются более выраженным поражением префронтальных отделов в противоположность более генерализованной деменции, наблюдаемой при болезни Альцгеймера, вследствие чего у пациентов с БНП-С чаще отмечаются НУФ и расторможенность. Наличие ВСПВ и моторных расстройств (атаксии и дистонии) позволяет дифференцировать БНП-С у взрослых пациентов и фронтотемпоральную деменцию, при которой синдром НУФ у взрослых подобен таковому у пациентов с БНП-С.

**Психозы.** Характеризуются галлюцинациями, бредом, дезориентированностью, расстройствами мышления. Психотические симптомы обычно развиваются у подростков или взрослых, могут быть резистентны к терапии нейролептиками и чувствительны к появлению нейролептических побочных эффектов (особенно дистонии), а также ассоциироваться со вторичными психическими расстройствами (зрительные галлюцинации, кататонии) [71].

**Агрессивное поведение** – не является специфичным симптомом для БНП-С [45]. У подростков может дополнять когнитивные нарушения и поведенческую расторможенность.

**Клиническая картина БНП-С в различном возрасте**  
**Неонатальные и инфантильные формы.** Манифестации БНП-С в раннем периоде жизни неспецифичны и

могут быть не распознаны специалистами, не имеющими опыта диагностики редких заболеваний. Иногда при УЗИ на поздних сроках беременности может быть выявлен фетальный асцит. У младенцев при этом в типичных случаях наблюдаются тяжелая гепатопатия с желтухой или холестаазом и персистирующим асцитом. Инфильтрация легких “пенистыми клетками” может сопровождать патологию печени или быть первичным проявлением. Многие младенцы с БНП-С на этой стадии погибают. Из выживших у некоторых манифестирует гипотония и отмечается задержка психомоторного развития, в то время как у других детей симптомы могут полностью регрессировать и заболевание через несколько лет манифестирует уже неврологическими нарушениями. У детей с симптомами гепатоспленопатии обычно наблюдается изолированная спленомегалия или гепатоспленомегалия, однако выжившие дети часто “перерастают” свои органы, и в дальнейшем органомегалия у них может не проявляться. При этом отсутствие органомегалии не исключает диагноза БНП-С. У другой подгруппы детей имеются минимальные печеночные или легочные нарушения на фоне мышечной гипотонии и задержки развития. Обычно у них отсутствует ВСПВ в начале заболевания, но этот симптом возникает через определенный промежуток времени, когда появляются другие признаки прогрессирующей энцефалопатии.

**Ювенильные формы.** Считаются “классическими” проявлениями БНП-С. Дебютируют нередко неуклюжестью и нарушением походки, и в конечном счете развивается атаксия. Во многих случаях родители отмечают у ребенка нарушение вертикального зрения, которое служит весьма ранним проявлением заболевания. Вертикальный супрануклеарный паралич зрения вначале дебютирует увеличенной латентностью в инициации вертикальных саккад, после чего саккадирующие движения постепенно замедляются и в итоге полностью исчезают. На поздних стадиях заболевания выпадают также горизонтальные саккады. Прогрессирует когнитивный дефицит, часто поначалу ошибочно принимаемый за обычную неспособность к обучению. По мере прогрессирования заболевания становится очевидно, что у ребенка имеются когнитивные нарушения.

В дополнение к описанным выше проявлениям у многих детей имеет место дистония, обычно начинающаяся как акционная дистония в одной конечности и постепенно распространяющаяся с вовлечением всех конечностей и аксиальной мускулатуры. Речь прогрессирующе ухудшается с развитием дизартрии и дисфонии. Дисфония прогрессирует параллельно с дизартрией, и пероральное питание становится затрудненным или невозможным.

Примерно в 1/3 ювенильных случаев БНП-С отмечают парциальные или генерализованные припадки. Припадки обычно регрессируют, если выживание ребенка продлевается, это “улучшение” отражает продолжающуюся прогрессирующую потерю нейронов. Примерно у 20% детей

с БНП-С наблюдается геластическая катаплексия, которая в значительной степени может способствовать инвалидизации ребенка, испытывающего ежедневные множественные приступы, сопровождающиеся травмами и падениями. Смерть от аспирационной пневмонии обычно случается в конце II или III декады жизни [68].

**Подростковые и взрослые формы.** Могут дебютировать неврологическими нарушениями, описанными выше, хотя и с более медленным прогрессированием, вплоть до VII декады жизни. У индивидуумов в старшем возрасте могут также наблюдаться явные психические нарушения, иногда проявляющиеся как большая депрессия или шизофреноподобный синдром [72]. Психические нарушения могут перекрывать неврологические проявления, хотя последние обычно всегда выявляются при тщательном осмотре. Описана манифестация взрослой формы в виде биполярного нарушения [73]. Немецкие исследователи описывают двух взрослых индивидуумов с деменцией и атрофией лобной доли без висцеральных проявлений, что характерно для БНП-С с дебютом у взрослых [40].

### Диагностика

Стратегия диагностики БНП-С включает сбор максимально полного анамнеза и подробное клиническое, неврологическое и нейропсихиатрическое обследование для выявления характерных симптомов с последующим проведением дифференциальной диагностики для исключения других возможных причин патологического процесса и, наконец, подтверждение БНП-С с помощью биохимических и молекулярно-генетических методов диагностики [8]. Как уже отмечалось выше, в целях первичного клинического скрининга пациентов с высокой вероятностью развития БНП-С применяется индекс вероятности БНП-С [45].

**Нейровизуализация.** Магнитно-резонансная томограмма головного мозга обычно остается в норме вплоть до поздних стадий болезни, когда могут быть обнаружены выраженная атрофия верхнего/переднего отдела червя мозжечка, истончение мозолистого тела, негрубая церебральная атрофия. Также может наблюдаться повышенный сигнал от перивентрикулярного белого вещества, отражающий вторичную демиелинизацию. При количественном анализе магнитно-резонансных томограмм у взрослых, страдающих БНП-С, были обнаружены распространенные поражения серого и белого вещества и истончение мозолистого тела по мере прогрессирования заболевания [74, 75]. Кроме того, выявлено, что изменение соотношения мост–средний мозг коррелирует с нарушениями окулomotorной функции и тяжестью болезни [76].

**Гистология.** Тканевая биопсия и липидный анализ тканей сейчас используются редко. Эти инвазивные методы диагностики включают исследование биоптатов костного мозга, селезенки, печени, которые содержат “пенистые клетки”, голубые (sea-blue) гистиоциты могут быть обнаружены в костном мозге.

**Биохимия.** Верификация диагноза БНП-С предполагает выявление нарушенного внутриклеточного гомеостаза холестерина в культуре фибробластов [2]. Наблюдается сниженная способность этих клеток эстерифицировать холестерин после введения экзогенного холестерина в составе липопротеидов низкой плотности. При окрашивании филипином отмечается паттерн интенсивной флюоресценции вокруг ядер клеток, отражающий накопление неэстерифицированного холестерина. У большинства больных БНП-С отсутствует эстерифицированный холестерин или его очень мало. Примерно у 15% индивидуумов имеют место “промежуточные варианты” эстерификации холестерина и менее четкий паттерн окрашивания. Для характеристики биохимического дефекта в таких случаях требуются более тонкие методы биохимической диагностики [77].

Исследование уровня оксистеролов в крови, возможно, способно вытеснить биопсию кожи и стать скрининговым тестом выбора в диагностике БНП-С в ближайшем будущем [8, 78, 79].

**Молекулярно-генетический анализ.** В настоящее время прямое секвенирование всех экзонов генов *NPC1* и *NPC2* является своеобразным “золотым стандартом” диагностики БНП-С. Наличие мутаций генов служит жестким критерием точной диагностики заболевания. Однако сложность и дороговизна метода в сочетании с длительностью его проведения делают молекулярный анализ доступным лишь для специализированных лабораторий. Тем не менее в ряде стран, в том числе в Российской Федерации, этот метод является “стратегией выбора” в верификации диагноза БНП-С [46, 47, 80]. Кроме того, молекулярно-генетическое исследование незаменимо при тестировании лиц из группы риска в отягощенной семье, которое проводится только после предшествующей идентификации мутаций у членов семьи. При этом выявленные здоровые носители гена являются гетерозиготными и не имеют риска развития заболевания в будущем. ДНК-анализ производится также при проведении пренатальной и преимплантационной диагностики у беременных из группы риска, что необходимо в целях планирования семьи.

### Дифференциальная диагностика

**Неонатальные и инфантильные формы** – при проведении диагностики исключают билиарную атрезию, конгенитальные инфекции, дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина, тирозинемия, злокачественные новообразования (лейкемия, лимфомы, гистиоцитозы), другие болезни накопления (болезнь Гоше, БНП-А и БНП-В), инфекции (например, комплекс TORCH (Toxoplasmosis, Other (syphilis, varicella-zoster, parvovirus B19), Rubella, Cytomegalovirus, and Herpes)).

**Ювенильные формы** дифференцируют с опухолями среднего мозга и шишковидной железы, гидроцефалией, GM2-ганглиозидозом, митохондриальными заболеваниями, болезнью “кленового сиропа”, синдромом дефицита внимания и гиперактивностью, абсансной эпилепсией,

другими болезнями, вызывающими деменции в детском возрасте, идиопатической торсионной дистонией, дофаминчувствительной дистонией, болезнью Вильсона–Коновалова, аминокацидуриями и органическими ацидопатиями (например, глутаровой ацидурией I типа), псевдодеменциями (депрессии), нейрональным цероид-липофусцинозом, подострым склерозирующим панэнцефалитом, ВИЧ-энцефалопатией, расстройствами сна, синкопами, периодическим параличом (гиперкалиемический периодический паралич I типа и гипокалиемический периодический паралич).

**Подростковые и взрослые формы** надо дифференцировать с болезнями Альцгеймера и Пика, фронтотемпоральной деменцией, прогрессирующим супрануклеарным параличом, лизосомными болезнями накопления с поздним началом, нейросифилисом, ВИЧ-деменцией, первичными психическими расстройствами.

### Лечение и ведение больных БНП-С

Международной исследовательской группой специалистов разработано руководство по ведению пациентов с БНП-С [8]. В настоящее время препарат миглустат (N-butyldeoxuopirijimycin), выпускаемый под коммерческим названием **Завеска** (Actelion Pharmaceuticals Ltd., Швейцария), является единственным разрешенным в ряде стран (исключая США) препаратом для лечения прогрессирующих неврологических проявлений заболевания у детей и взрослых. Препарат предназначен для длительного (пожизненного) приема в качестве специфической субстрат-редуцирующей терапии. Выявлено, что миглустат улучшает или стабилизирует глазодвигательные функции, когнитивную сферу, глотание, нивелирует двигательные нарушения, увеличивает продолжительность жизни пациентов, эффективен при психотических расстройствах, сопровождающих БНП-С. Эффективность препарата показана как в клинических исследованиях, так и в клинической практике [81–91]. Препарат представляет собой N-алкилированный иминосакхар, конкурентно ингибирующий глюкозилцерамидсинтазу, катализирующую первый этап синтеза большинства гликофинголипидов, что уменьшает их интрацеллюлярное накопление. Препарат официально зарегистрирован в Российской Федерации в 2009 г. Препарат Завеска выпускается в капсулах по 100 мг, принимается внутрь независимо от приема пищи в рекомендуемой дозе 200 мг 3 раза в день (для взрослых и детей старше 12 лет). Для детей в возрасте до 12 лет расчет суточной дозы проводится в зависимости от площади поверхности тела. Другим показанием для приема миглустата является болезнь Гоше I типа. Препарат обычно хорошо переносится, типичным побочным эффектом является снижение массы тела, наблюдающееся у 2/3 пациентов и максимально нарастающее в течение 1-го года приема препарата, в дальнейшем обычно масса тела стабилизируется и восстанавливается до исходной. Еще одним побочным эффектом является диарея и дру-



гие диспепсические явления, связанные с ингибированием дисахаридазы желудочно-кишечного тракта. Методом коррекции этого побочного эффекта служит диета со сниженным содержанием в рационе олигосахаридов, которая в дальнейшем может быть расширена при нивелировании симптомов диспепсических расстройств, а также прием пробиотиков и ферментных препаратов. Следует подчеркнуть, что необходимым (и достаточным) показанием для терапии препаратом Завеска при БНП-С является наличие у пациента неврологических нарушений [8]. Для стабилизации или замедления прогрессирования неврологических расстройств терапию миглустатом следует начинать при первых проявлениях неврологических симптомов заболевания [8]. Пациентам без неврологических расстройств терапия миглустатом не показана.

Кроме применения миглустата необходимо проведение разнообразной вспомогательной и симптоматической терапии. Прогноз при БНП-С в значительной степени коррелирует с возрастом дебюта заболевания – более ранние формы прогрессируют значительно быстрее [8]. Дисфагия – главный фактор риска смерти пациентов с БНП-С [68]. Нарушенное глотание ассоциируется с аспирационной пневмонией, что является основной причиной смерти при тяжелых нейродегенеративных заболеваниях, включая БНП-С [67, 68]. Улучшение функции глотания может помочь продлить жизнь пациенту. Следует проводить постоянный мониторинг глотания, при необходимости, когда аспирация или проблемы с питанием становятся неотвратимыми, должна быть своевременно выполнена гастростомия. Для профилактики легочных осложнений и интеркуррентных инфекций показаны разнообразные физиотерапевтические процедуры на область грудной клетки, при инфекционных осложнениях – агрессивная бронходилатация и антибиотикотерапия, бронхоальвеолярный лаваж, который также эффективен в борьбе с легочными инфильтратами [92]. У пациентов с нарушенным передвижением необходимо поддерживать функцию кишечника для предотвращения длительных задержек стула, способных резко ухудшить самочувствие больного. Физиотерапия и лечебная физкультура показаны для поддержания мобильности пациента на приемлемом уровне как можно дольше. Симптоматическая терапия также применяется в отношении эпилептических припадков, дистонических расстройств и нарушений сна.

Продолжается разработка новых перспективных методов лечения БНП-С. В последние годы в эксперименте и на животных (мыши, кошки) выявлен “драматичный” положительный эффект по связыванию холестерина и других липидов и их мобилизации из лизосом/эндосом с помощью хелатного агента 2-гидроксипропил-β-циклодекстрина (CYCLO) [93–99]. В настоящее время разрабатывается протокол применения препарата на добровольцах, страдающих БНП-С. Другим многообещающим методом лечения может быть использование ингибиторов деацетилаз

гистонов (HDAC), напрямую влияющих на экспрессию гена *NPC1* и способных в значительной степени положительно влиять на выживаемость нейронов. Применение одного из HDAC-ингибиторов способно наряду со снижением активности HDAC в клетках, несущих мутантный ген *NPC1*, существенно снижать накопление холестерина и других липидов в клеточных компартментах [100, 101]. Несомненно, дальнейшее поступательное развитие молекулярной биологии и нейробиологии позволит достигнуть успеха в борьбе с такими тяжелыми недугами человека, как БНП-С.

### Список литературы

1. Pentchev P.G. et al. // *Biochim. Biophys. Acta.* 1994. V. 1225. P. 235.
2. Pentchev P.G. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1985. V. 82. P. 8247.
3. Pentchev P.G. et al. // *FASEB J.* 1987. V. 1. P. 40.
4. Sokol J. et al. // *J. Biol. Chem.* 1988. V. 263. P. 3411.
5. Liscum L. et al. // *J. Cell Biol.* 1989. V. 108. P. 1625.
6. Patterson M.C. et al. // *Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.* 8th ed. / Ed. by C.R. Scriver et al. N.Y., 2001. P. 3611–3634.
7. Vanier M., Millat G. // *Clin. Genet.* 2003. V. 64. P. 269.
8. Patterson M.C. et al. // *Mol. Genet. Metab.* 2012. V. 106. P. 330.
9. Vanier M.T. // *Orphanet J. Rare Dis.* 2010. V. 5. P. 16.
10. Mengel E. et al. // *Orphanet J. Rare Dis.* 2013. V. 8. P. 166.
11. Sevin M. et al. // *Brain.* 2007. V. 130. P. 120.
12. Wraith J.E., Imrie J. // *Ther. Clin. Risk Manag.* 2009. V. 5. P. 877.
13. Yanjanin N.M. et al. // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2010. V. 153B. P. 132.
14. Stampfer M. et al. // *Orphanet J. Rare Dis.* 2013. V. 8. P. 35.
15. Crocker A.C., Farber S. // *Medicine (Baltimore).* 1958. V. 37. P. 1.
16. Crocker A.C. // *J. Neurochem.* 1961. V. 7. P. 69.
17. Brady R.O. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1966. V. 55. P. 366.
18. Pentchev P.G. et al. // *J. Biol. Chem.* 1984. V. 259. P. 5784.
19. Steinberg S.J. et al. // *J. Med. Genet.* 1994. V. 31. P. 317.
20. Vanier M.T. et al. // *Am. J. Hum. Genet.* 1996. V. 58. P. 118.
21. Carstea E.D. et al. // *Science.* 1997. V. 277. P. 228.
22. Naureckiene S. et al. // *Science.* 2000. V. 290. P. 2298.
23. Greer W.L. et al. // *Am. J. Hum. Genet.* 1998. V. 63. P. 52.
24. Carstea E.D. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1993. V. 90. P. 2002.
25. Neufeld E.B. et al. // *J. Biol. Chem.* 1999. V. 274. P. 9627.
26. Ioannou Y.A. // *Trends Biochem. Sci.* 2005. V. 30. P. 498.
27. Kwon H.J. et al. // *Cell.* 2009. V. 137. P. 1213.
28. Strauss J.F. 3rd et al. // *Steroids.* 2002. V. 67. P. 947.
29. Sleat D.E. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2004. V. 101. P. 5886.
30. Frolov A. et al. // *J. Biol. Chem.* 2003. V. 278. P. 25517.
31. Lloyd-Evans E., Platt F.M. // *Traffic.* 2010. V. 11. P. 419.
32. Rosenbaum A.I., Maxfield F.R. // *J. Neurochem.* 2011. V. 116. P. 789.
33. Mukherjee S., Maxfield F.R. // *Biochim. Biophys. Acta.* 2004. V. 1685. P. 28.
34. Morris J.A. et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1999. V. 261. P. 493.
35. Chikh K. et al. // *Mol. Genet. Metab.* 2004. V. 83. P. 220.
36. Niemann-Pick type C disease gene variation database // <http://npc.fzk.de/>
37. Millat G. et al. // *Am. J. Hum. Genet.* 1999. V. 65. P. 1321.
38. Millat G. et al. // *Am. J. Hum. Genet.* 2001. V. 68. P. 1373.
39. Fernandez-Valero E.M. et al. // *Clin. Genet.* 2005. V. 68. P. 245.
40. Klunemann H.H. et al. // *Ann. Neurol.* 2002. V. 52. P. 743.
41. Chikh K. et al. // *Hum. Mutat.* 2005. V. 26. P. 20.
42. Winsor E.J., Welch J.P. // *Am. J. Hum. Genet.* 1978. V. 30. P. 530.
43. Wenger D.A. et al. // *Am. J. Dis. Child.* 1977. V. 131. P. 955.

44. Vanier M.T. // Wien Klin. Wochenschr. 1997. V. 109. P. 68.  
 45. Wijburg F.A. et al. // Neurology. 2012. V. 78. P. 1560.  
 46. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю. Болезнь Ниманна–Пика, тип С: Метод. пособ. М., 2012.  
 47. Ключников С.А. // Нервные болезни. 2012. № 4. С. 8.  
 48. Imrie J., Wraith J.E. // Arch. Dis. Child. 2001. V. 84. P. 427.  
 49. Imrie J. et al. // J. Inherit. Metab. Dis. 2007. V. 30. P. 51.  
 50. Iturriaga C. et al. // J. Neurol. Sci. 2006. V. 249. P. 1.  
 51. Kelly D.A. et al. // J. Pediatr. 1993. V. 123. P. 242.  
 52. Whybra C. et al. // Orphanet J. Rare Dis. 2012. V. 7. P. 86.  
 53. Staretz-Chacham O. et al. // Pediatrics. 2009. V. 123. P. 1191.  
 54. Bjurulf B. et al. // Med. Sci. Monit. 2008. V. 14. P. CS71.  
 55. Griese M. et al. // Clin. Genet. 2010. V. 77. P. 119.  
 56. Bonney D.K. et al. // J. Inherit. Metab. Dis. 2010. V. 3. P. 171.  
 57. Salsano E. et al. // Neurol. Sci. 2012. V. 33. P. 1225.  
 58. Abel L.A. et al. // Neurology. 2009. V. 72. P. 1083.  
 59. Solomon D. et al. // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2005. V. 1039. P. 436.  
 60. Sarna J.R. et al. // J. Comp. Neurol. 2003. V. 456. P. 279.  
 61. Walterfang M. et al. // AJNR Am. J. Neuroradiol. 2013. V. 34. P. 1334.  
 62. Anheim M. et al. // N. Engl. J. Med. 2012. V. 366. P. 636.  
 63. Sedel F. et al. // J. Inherit. Metab. Dis. 2007. V. 30. P. 631.  
 64. Wraith J.E. et al. // J. Inherit. Metab. Dis. 2014. V. 37. P. 93.  
 65. Sedel F. et al. // J. Inherit. Metab. Dis. 2008. V. 31. P. 308.  
 66. Ogawa K. et al. // Intern. Med. 2010. V. 49. P. 861.  
 67. Marik P.E., Kaplan D. // Chest. 2003. V. 124. P. 328.  
 68. Walterfang M. et al. // Orphanet J. Rare Dis. 2012. V. 7. P. 76.  
 69. Squire L.R. et al. // Annu. Rev. Neurosci. 2004. V. 27. P. 279.  
 70. Bonelli R.M., Cummings J.L. // Neurologist. 2008. V. 14. P. 100.  
 71. Bonnot O. // Eur. Psychiatric. Rev. 2011. V. 4. P. 84.  
 72. Josephs K.A. et al. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2003. V. 74. P. 528.  
 73. Sullivan D. et al. // Am. J. Psychiatry. 2005. V. 162. P. 1021.  
 74. Walterfang M. et al. // Neurology. 2010. V. 75. P. 49.  
 75. Walterfang M. et al. // AJNR Am. J. Neuroradiol. 2011. V. 32. P. 1340.  
 76. Walterfang M. et al. // Eur. J. Neurol. 2012. V. 19. P. 462.  
 77. Sun X. et al. // Am. J. Hum. Genet. 2001. V. 68. P. 1361.  
 78. Porter F.D. et al. // Sci. Transl. Med. 2010. V. 2. P. 56ra81.  
 79. Jiang X. et al. // J. Lipid. Res. 2011. V. 52. P. 1435.  
 80. Руденская Г.Е. и др. // Журн. неврол. и психиатр. 2011. № 7. С. 71.  
 81. Chien Y.H. et al. // J. Inherit. Metab. Dis. 2013. V. 36. P. 129.  
 82. Fecarotta S. et al. // Mol. Genet. Metab. 2009. V. 98. P. 70.  
 83. Fecarotta S. et al. // Am. J. Med. Genet. A. 2011. V. 155A. P. 540.  
 84. Galanaud D. et al. // Mol. Genet. Metab. 2009. V. 96. P. 55.  
 85. Heron B. et al. // Orphanet J. Rare Dis. 2012. V. 7. P. 36.  
 86. Patterson M.C. et al. // Lancet Neurol. 2007. V. 6. P. 765.  
 87. Pineda M. et al. // Mol. Genet. Metab. 2009. V. 98. P. 243.  
 88. Pineda M. et al. // Genet. Metab. 2010. V. 99. P. 358.  
 89. Wraith J.E. et al. // Mol. Genet. Metab. 2010. V. 99. P. 351.  
 90. Szakszon K. et al. // Eur. J. Paediatr. Neurol. 2014. V. 18. P. 75.  
 91. Lyseng-Williamson K.A. // Drugs. 2014. V. 74. P. 61.  
 92. Palmeri S. et al. // Neurol. Sci. 2005. V. 26. P. 171.  
 93. Abi-Mosleh L. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2009. V. 106. P. 19316.  
 94. Davidson C.D. et al. // PloS One. 2009. V. 4. P. e6951.  
 95. Ramirez C.M. et al. // Pediatr. Res. 2010. V. 68. P. 309.  
 96. Rosenbaum A.I. et al. // Pediatr. Res. 2010. V. 68. P. 52.  
 97. Vance J.E. et al. // Curr. Opin. Lipidol. 2011. V. 22. P. 204.  
 98. Peake K.B., Vance J.E. // J. Biol. Chem. 2012. V. 287. P. 9290.  
 99. Vance J.E. et al. // J. Lipid. Res. 2014. [Epub ahead of print].  
 100. Munkacsy A.B. et al. // J. Biol. Chem. 2011. V. 286. P. 23842.  
 101. Pipalia N.H. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2011. V. 108. P. 5620.

Работа поддержана грантом РФФИ № 13-04-01718А



**Продолжается подписка  
на научно-практический журнал**

**“НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ”**

**Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 380 руб., на один номер – 190 руб. Подписной индекс 81610.**

**Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.  
Редакционную подписку на этот и любой другой журнал  
издательства “Атмосфера” можно оформить на сайте <http://atm-press.ru>  
или по телефону: (495) 730-63-51**