

# Идентификация случаев болезни Ниманна–Пика типа С в группе атаксий неясного генеза у взрослых

С.А. Ключников<sup>1</sup>, Т.Ю. Прошлякова<sup>2</sup>, Г.В. Байдакова<sup>2</sup>, Е.П. Нужный<sup>1</sup>, Н.С. Николаева<sup>1</sup>, З.А. Гончарова<sup>3</sup>,  
Н.А. Фомина-Чертоусова<sup>3</sup>, Е.В. Дегтерева<sup>3</sup>, В.В. Черникова<sup>4</sup>, К.В. Горшкова<sup>5</sup>, Н.С. Артемова<sup>6</sup>, Л.П. Шперлинг<sup>7</sup>,  
Л.Н. Антипова<sup>8</sup>, О.Ю. Циплугина<sup>8</sup>, И.Л. Иванова<sup>9</sup>, Л.В. Чепкасова<sup>10</sup>, С.Н. Иллариошкин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия; <sup>2</sup>ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», Ростов-на-Дону, Россия;

<sup>4</sup>ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», Самара, Россия;

<sup>5</sup>МАУ «Центральная городская клиническая больница № 23», Екатеринбург, Россия;

<sup>6</sup>ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Челябинск, Россия;

<sup>7</sup>Областной центр экстрапиримидных заболеваний с кабинетом ботулинотерапии ГАУЗ Новосибирской области  
«Городская клиническая поликлиника № 1», Новосибирск, Россия; <sup>8</sup>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар, Россия;

<sup>9</sup>ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия», Ижевск, Россия;

<sup>10</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница № 9», Ижевск, Россия

**Введение.** Болезнь Ниманна–Пика типа С (БНП-С) – редкая нейровисцеральная лизосомная болезнь накопления с аутомно-рецессивным типом наследования, развивающаяся в результате нарушения внутриклеточного транспорта холестерина и других липидов. Возможность проведения патогенетической терапии делает весьма актуальными вопросы скрининга популяции и выявления новых случаев заболевания.

**Цель исследования** – проведение биохимического и генетического скрининга в группе взрослых пациентов с атаксиями неясного генеза, дебютировавшими в раннем возрасте, для выявления новых случаев БНП-С, с последующим назначением патогенетической субстратредуцирующей терапии, а также изучением клинико-генетических и биохимических характеристик заболевания.

**Материалы и методы.** Обследованы 95 лиц обоего пола в возрасте 18–40 лет из различных регионов России, страдающие первичными атаксиями неустановленной этиологии в сочетании с другими неврологическими симптомами и/или висцеральными и психиатрическими расстройствами. Пациентам проведено неврологическое и нейропсихологическое обследование, при биохимическом скрининге исследованы концентрации оксистеролов (холестан-3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ -триол, 7-кетохолестерин) и хитотриозидазы плазмы крови. Носительство патогенных мутаций в генах NPC1 и NPC2 выявлялось с помощью полного секвенирования всех экзонов этих генов.

**Результаты.** При биохимическом скрининге выявлены 3 пациента, у которых концентрация холестан-3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ -триола и активность хитотриозидазы значительно превышали референсную норму, а концентрация 7-кетохолестерина была выше либо на уровне верхней границы нормы. При секвенировании гена NPC1 у двоих неродственных пациентов (женщина 21 года и мужчина 37 лет) выявлены по 2 патогенных мутации в комплаунд-гетерозиготной форме, что является подтверждением диагноза БНП-С. Клиническая картина была представлена комбинацией неврологических, психиатрических и висцеральных симптомов. У обоих пациентов мозжечковая атаксия сопровождалась дистонией и другими экстрапиримидными расстройствами, а также вертикальным надъядерным параличом зрения, бульбарными и псевдобульбарными симптомами. Имели место также аффективные расстройства и прогрессирующее когнитивное снижение, вплоть до развития деменции лобного типа. У обоих пациентов выявлены ультразвуковые признаки изолированной спленомегалии. В обоих случаях счет по шкале индекса вероятности БНП-С составил  $\geq 200$  баллов. Таким образом, в изученной выборке БНП-С выявлена у 2,1% больных.

**Заключение.** Биохимический скрининг оксистеролов и хитотриозидазы плазмы крови является быстрым и недорогим методом биохимической диагностики БНП-С, диагностическая ценность которого несомненна при интегральной оценке данных анамнеза, клинической картины заболевания, результатов инструментальной диагностики. Взрослые пациенты с ранними атаксиями, ассоциированными с висцеральными и психическими нарушениями, относятся к группе риска по БНП-С. Их необходимо в первую очередь направлять на скрининговые биохимические исследования, и в случае положительных результатов – проводить мутационный скрининг генов NPC1 и NPC2.

**Ключевые слова:** лизосомные болезни накопления, болезнь Ниманна–Пика типа С, патогенетическая терапия, атаксии с ранним началом, биохимический скрининг, оксистеролы, молекулярно-генетический анализ.

**Адрес для корреспонденции:** 125367, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 80. ФГБНУ НЦН. E-mail: sergeklyush@gmail.com. Ключников С.А.

**Для цитирования:** Ключников С.А., Прошлякова Т.Ю., Байдакова Г.В., Нужный Е.П., Николаева Н.С., Гончарова З.А., Фомина-Чертоусова Н.А., Дегтерева Е.В., Черникова В.В., Горшкова К.В., Артемова Н.С., Шперлинг Л.П., Антипова Л.Н., Циплугина О.Ю., Иванова И.Л., Чепкасова Л.В., Иллариошкин С.Н. Идентификация случаев болезни Ниманна–Пика типа С в группе атаксий неясного генеза у взрослых. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12(4): 37–46.

DOI: 10.25692/ACEN.2018.4.5

# Identification of Niemann–Pick type C disease in the group of ataxias of unclear origin in adults

Sergey A. Klyushnikov<sup>1</sup>, Tatiana Yu. Proshlyakova<sup>2</sup>, Galina V. Baydakova<sup>2</sup>, Evgenii P. Nuzhnyi<sup>1</sup>, Natalya S. Nikolaeva<sup>1</sup>, Zoya A. Goncharova<sup>3</sup>, Neonila A. Fomina-Chertousova<sup>3</sup>, Elena V. Degtereva<sup>3</sup>, Victoria V. Chernikova<sup>4</sup>, Kristina V. Gorshkova<sup>5</sup>, Natalya S. Artemova<sup>6</sup>, Larisa P. Shperling<sup>7</sup>, Lyudmila N. Antipova<sup>8</sup>, Olga Yu. Tsyplugina<sup>8</sup>, Irina L. Ivanova<sup>9</sup>, Lyubov V. Chepkasova<sup>10</sup>, Sergey N. Illarionov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Research Center of Neurology, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <sup>4</sup>Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin, Samara, Russia;

<sup>5</sup>Central City Clinical Hospital N 23, Yekaterinburg, Russia; <sup>6</sup>Clinic of South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia;

<sup>7</sup>Regional Center for Extrapyramidal Disorders and Botulinum Therapy, City Clinical Hospital N 1, Novosibirsk, Russia;

<sup>8</sup>Regional Clinical Hospital N 2, Krasnodar, Russia; <sup>9</sup>Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia; <sup>10</sup>City Clinical Hospital N 9, Izhevsk, Russia

**Introduction.** Niemann–Pick type C disease (NPC) is a rare neurovisceral lysosomal storage disease with an autosomal recessive type of inheritance that develops as a result of abnormal intracellular transport of cholesterol and other lipids. The possibility of pathogenetic therapy makes it very important to screen the population and identify new cases of the disease.

**Objective.** Conducting biochemical and genetic screening in the group of adult patients with early-onset ataxia of unclear origin to detect new cases of NPC, with subsequent initiation of pathogenetic substrate reduction therapy and studies of clinical, genetic and biochemical characteristics the disease.

**Materials and methods.** Ninety-five persons (18–40 years of age), both males and females, from different regions of Russia suffering from primary ataxia of unknown origin, associated with other neurological symptoms and/or visceral and psychiatric disorders, were examined. Patients underwent neurological examination and neuropsychological testing. During biochemical screening, the concentrations of blood plasma oxysterols (cholestane-3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ -triol and 7-ketocholesterol) and chitotriosidase were examined. The presence of pathogenic mutations in the NPC1 and NPC2 genes was detected by total sequencing of all exons of these genes.

**Results.** On biochemical screening, 3 patients were identified whose cholestane-3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ -triol concentration and chitotriosidase activity were significantly higher than the reference norm, and 7-ketocholesterol concentration was either higher or at the level of the upper limit of the norm. On sequencing of the NPC1 gene, two unrelated patients (21-year-old woman and 37-year-old man) were found to carry 2 pathogenic compound heterozygous mutations each, and these findings confirm the diagnosis of NPC. The clinical picture was represented by a combination of neurological, psychiatric and visceral symptoms. In both patients, cerebellar ataxia was accompanied by dystonia and other extrapyramidal disorders, as well as vertical supranuclear gaze palsy, and bulbar and pseudobulbar symptoms. There were also affective disorders and progressive cognitive decline up to dementia of the frontal type. Both patients had ultrasound signs of isolated splenomegaly. The score for the NPC suspicion index was  $\geq 200$  points. Thus, in the studied group, NPC was detected in 2.1% of patients.

**Conclusions.** Biochemical screening of oxysterols and chitotriosidase of blood plasma is a quick and inexpensive method for biochemical diagnosis of NPC, the diagnostic value of which is unquestionable in the case of integrated assessment of the history of the disease, the clinical picture and the results of instrumental diagnostic exams. Adult patients with early-onset ataxia associated with visceral and psychiatric disorders are at risk group for having NPC. They should primarily be sent to screening biochemical studies, and, in case of positive results, to carry out mutation screening of NPC1 and NPC2 genes

**Keywords:** lysosomal storage diseases, Niemann–Pick type C disease, pathogenic therapy, early-onset ataxias, biochemical screening, oxysterols, molecular genetic analysis.

**For correspondence:** 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye sh., 80, Research Center of Neurology. E-mail: sergeklyush@gmail.com. Klyushnikov S.A.

**For citation:** Klyushnikov S.A., Proshlyakova T.Yu., Baydakova G.V., Nuzhnyi E.P., Nikolaeva N.S., Goncharova Z.A., Fomina-Chertousova N.A., Degtereva E.V., Chernikova V.V., Gorshkova K.V., Artemova N.S., Shperling L.P., Antipova L.N., Tsyplugina O.Yu., Ivanova I.L., Chepkasova L.V., Illarionov S.N. [Identification of Niemann–Pick type C disease in the group of ataxias of unclear origin in adults]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12(4): 37–46. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2018.4.5

## Введение

Болезнь Ниманна–Пика типа С (БНП-С) относится к числу редких нейровисцеральных наследственных нарушений обмена веществ, передающихся по аутосомно-рецессивному типу. БНП-С – лизосомная болезнь накопления, развивающаяся вследствие нарушения внутриклеточного транспорта холестерина и других липидов с последующим депонированием неэтерифицированного холестерина и гликофинголипидов в эндосомах и лизосомах [1–5]. БНП-С вызывается чаще всего недостаточностью функции мембранного стеролчувствительного транспортного белка (различные мутации гена *NPC1* на хромосоме 18q11-q12, обуславливающие 95% случаев болезни – ОМIM #257220); гораздо реже БНП-С связана с дефицитом лизосомально-

го холестерин-связывающего белка NPC2 (ген *NPC2* на хромосоме 14q24.3, около 4% случаев – ОМIM #607625) [6]. Продукты нарушенного метаболизма холестерина и гликофинголипидов в избытке откладываются в органах-мишенях, преимущественно в головном мозге и ретикулоэндотелиальной системе (печени и селезенке), что и вызывает развитие фенотипа заболевания. БНП-С в большинстве случаев дебютирует на первом десятилетии жизни и характеризуется появлением и постепенным прогрессированием мозжечковой атаксии, надъядерной офтальмоплегии, экстрапирамидных нарушений (в первую очередь, дистонии и брадикинезии), спастичности, генерализованных эпилептических припадков, геластической катаплексии, бульбарных и псевдобульбарных нарушений с развитием дисфагии, дизартрии, а также когнитивным

снижением вплоть до развития деменции [6–8]. Характерным соматическим проявлением заболевания является гепатоспленомегалия либо изолированная спленомегалия легкой и умеренной степени выраженности.

В 2010 г. М.Т. Vanier (Франция) предложила классификацию клинических фенотипов БНП-С в зависимости от возраста дебюта [8], выделив перинатальную (дебют – до 2 мес жизни), раннюю младенческую (от 2 мес до 2 лет), позднюю младенческую (от 2 до 6 лет), юношескую (от 6 до 15 лет) и взрослую (дебют – после 15 лет) формы. Более ранний дебют симптомов, особенно у младенцев, обуславливает более быстрое, злокачественное течение БНП-С с развитием внутриспеченочного холестаза, гепатоспленомегалии и наступлением летального исхода вследствие печеночной и дыхательной недостаточности при минимуме или отсутствии неврологических нарушений. Поздние случаи БНП-С с дебютом заболевания в юношеском или взрослом возрасте характеризуются медленным прогрессированием на протяжении десятилетий. При умеренной выраженности двигательных расстройств они могут сопровождаться психическими нарушениями (аффективными расстройствами, психозами, апатией), что создает значительные трудности в клинической диагностике. В большинстве случаев поздних форм БНП-С в анамнезе имеются указания на желтушность кожных покровов (проявления холестаза) в раннем неонатальном периоде или наличие гепатоспленомегалии, однако данные висцеральные проявления с течением времени в существенной степени нивелируются, и на первый план выходят неврологические и психические расстройства, прогрессирующая деменция [8, 9]. Ведущие неврологические симптомы – мозжечковая атаксия, дистония, надъядерный паралич зрения – не являются высокоспецифичными, однако их сочетание формирует весьма своеобразный фенотип, практически патогномичный для данного заболевания. Начальные проявления БНП-С (неуклюжесть при выполнении произвольных движений, трудности усвоения школьного учебного материала) также неспецифичны, однако в дальнейшем присоединяются другие неврологические и психиатрические проявления, заболевание неуклонно прогрессирует и при отсутствии лечения неизбежно заканчивается летальным исходом [10]. Особенности клинических проявлений различных форм и вариантов БНП-С подробно освещены в литературе [5, 8, 11–16].

Диагностика заболевания по-прежнему вызывает сложности у специалистов и базируется на тщательном анализе анамнестических данных, клинической феноменологии заболевания с выявлением характерных ключевых симптомов, проведении дифференциальной диагностики для исключения других нозологий, верификации диагноза с помощью биохимических и молекулярно-генетических методов [6]. Для облегчения первичного клинического скрининга пациентов с высокой вероятностью развития БНП-С применяется *индекс вероятности БНП-С*, разработанный группой международных экспертов по данному заболеванию [14, 17]. Индекс вероятности БНП-С построен на принципе оценки чувствительности и специфичности отдельных клинических проявлений БНП-С и их комбинаций. Данная балльная оценочная шкала позволяет количественно посиндромно оценить клиническую картину заболевания, способствуя отбору пациентов с высокой степенью вероятности наличия БНП-С для проведения дальнейшей лабораторной диагностики. Диагноз БНП-С считается более вероятным при сумме баллов свыше 70, при балльной оценке менее 40 – маловероятным. В настоящее

время разработана новая редакция индекса с более высокой селективностью, учитывающая прогностический риск развития заболевания и возраст пациентов (отдельно для детей 0–4 лет и пациентов более старшей возрастной категории) [18].

Длительное время ведущим методом лабораторной диагностики БНП-С оставался гистохимический метод окрашивания филипином клеток культуры фибробластов, однако в настоящее время разработаны более чувствительные методики, основанные на визуализации продуктов нарушенного метаболизма холестерина [19]. Показано, что в плазме крови индивидуумов, страдающих БНП-С, происходит аккумуляция производных холестерина – оксистеролов, в частности холестан-3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ -триола (С-триол) и 7-кето-холестерина (7-КС). Разработаны высокочувствительные методы количественного анализа оксистеролов плазмы крови на основе масс-спектрометрии [19, 20], успешно внедренные в практику более чем в 30 лабораториях по всему миру [19], в том числе в России [21]. Данные методы биохимической диагностики пригодны для скринингового анализа больших когорт пациентов, хотя и не являются полностью специфичными для данного заболевания [19]. Кроме этого, возможно измерять активность хитотриозидазы (ХТ) – лизосомного фермента, активность которого повышается при многих лизосомных болезнях накопления и чрезвычайно информативна в качестве скринингового маркера при болезни Гоше (повышение в сотни раз), но также ее активность может возрастать и при БНП-С, особенно у детей.

Последней разработкой в плане биохимической диагностики БНП-С является детекция лизосфингомиелина-509 (LSM-509) в плазме и сухих пятнах крови методом tandem-масс-спектрометрии и желчных кислот в плазме, моче и сухих пятнах крови [19, 22–25].

«Золотым стандартом» лабораторной диагностики БНП-С остается ДНК-диагностика методом прямого секвенирования всех экзонов генов *NPC1* и *NPC2* [19]. Сложность и дороговизна метода в сочетании с длительностью его проведения делает такой молекулярный скрининг доступным лишь для специализированных лабораторий. Молекулярно-генетический анализ проводится в качестве завершающего подтверждающего исследования, он обязателен при выявлении повышенных уровней оксистеролов в плазме крови пациентов и при тестировании лиц из группы риска в отягощенной семье, которое проводится только после предшествующей идентификации мутаций у членов семьи. Выявленные в семьях гетерозиготные носители мутантного гена не имеют риска развития заболевания. Кроме того, ДНК-анализ осуществляется при проведении пренатальной и преимплантационной генетической диагностики у беременных из группы риска, что необходимо в целях планирования семьи. В последнее время ДНК-диагностика БНП-С нередко выполняется в рамках проведения панельного экзомного секвенирования.

БНП-С является в значительной степени курабельным наследственным нейрометаболическим заболеванием. Разработан метод патогенетической терапии БНП-С препаратом **миглустат** (Завеска®) швейцарской фирмы «Actelion Pharmaceuticals Ltd.», ингибирующим глюкозилцерамидсинтазу – фермент, катализирующий первый этап синтеза большинства гликофинголипидов, что обеспечивает уменьшение их накопления в клетках. Миглустат улучшает или стабилизирует глазодвигательные функции, глотание,

когнитивную сферу, нивелирует двигательные нарушения и психические расстройства. Эффективность применения миглустага при БНП-С отражена в многочисленных публикациях [26–30].

В настоящее время заболеваемость БНП-С считается равной 1:100 000–1:120 000 живых новорожденных [8, 19, 31], болезнь распространена во всех популяциях. Учитывая представленность БНП-С во всех возрастных категориях, неспецифичность начальных клинических проявлений, недостаточную осведомленность неврологов и педиатров о данном заболевании, общепринятые цифры заболеваемости БНП-С представляются заниженными. Возможность проведения патогенетической терапии делает весьма актуальными вопросы скрининга популяции и выявления новых случаев заболевания. Большой интерес представляет работа немецких авторов из Университета Тюбингена [32], которые изучили возможность применения таргетного высокопроизводительного секвенирования с целью выявления больных БНП-С среди пациентов с атаксией неясного генеза с ранним началом. В выборке из 96 пациентов различного возраста с дебютом атаксии до 40 лет были выявлены 2 взрослых пациента (мужчина и женщина) с БНП-С, у которых обнаружены патогенные мутации в гене *NPC1*, что составило 2,1% от всех обследованных лиц. У обоих пациентов имели место прогрессирующая атаксия, замедление вертикальных саккад, нарушение исполнительных функций. Авторами сделан вывод о том, что метод таргетного высокопроизводительного секвенирования является эффективным скрининговым методом на предмет выявления БНП-С в группах пациентов с атаксией с ранним началом, что позволяет отнести таких пациентов в группу риска по БНП-С.

В России в настоящее время доступны как ДНК-диагностика БНП-С, так и биохимический скрининг пациентов с детекцией оксистеролов в плазме крови и лизосфингомиелина-509 в сухих пятнах крови [21, 33–36], однако селективный скрининг среди взрослых пациентов, страдающих атаксиями неясной этиологии, ранее не проводился. В связи с вышеизложенным нами была поставлена цель исследования – провести биохимический скрининг в группе взрослых пациентов с атаксиями неясного генеза с ранним началом симптомов, выявить при этом новые случаи БНП-С с целью своевременного назначения патогенетической субстратредуцирующей терапии, а также изучить клинко-генетические и биохимические характеристики болезни в идентифицированных случаях.

## Материалы и методы

Обследовали взрослых пациентов (18 лет и старше) из различных регионов Российской Федерации с клиническими проявлениями первичной атаксии, причем особое внимание уделялось больным с атаксиями, ассоциированными с другими неврологическими и психиатрическими симптомами: глазодвигательными расстройствами, экстрапиримидными симптомами, когнитивными нарушениями, спастичностью, психическими расстройствами. Первоначальная выборка составила 146 пациентов (87 мужчин и 59 женщин), в дальнейшем для анализа были отобраны 95 пациентов, возраст которых не превышал 40 лет на момент обследования (58 мужчин и 37 женщин), т.к. была поставлена задача сопоставления полученных результатов с данными немецких авторов [32]. Средний возраст данной выборки составил  $29,97 \pm 7,54$  года. Важным условием явля-

лось исключение известных форм наследственных атаксий и экстрапиримидной патологии: прогрессирующих ауто-сомно-доминантных спиноцереbellарных атаксий (СЦА), болезни Фридрейха, атаксий с окуломоторной апраксией, атаксий митохондриального генеза, других форм нейрометаболических заболеваний и т.д. В связи с этим пациентам проводилось детальное общеневрологическое обследование, нейропсихологическое тестирование и соответствующие лабораторно-инструментальные исследования: биохимическая и молекулярно-генетическая диагностика, магнитно-резонансная томография (МРТ) головного либо спинного мозга, по показаниям – электроэнцефалография. Всем пациентам также проводилась ориентировочная оценка клинического синдрома по оригинальной редакции индекса вероятности БНП-С [14, 17].

Для скринингового биохимического анализа использовалась плазма крови пациентов. Перед забором крови все пациенты подписывали информированное согласие на проведение исследования. Концентрации С-триола и 7-КС определяли в лаборатории наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ МГНЦ на tandemном масс-спектрометре «Sciex 3200QTrap» («AB Sciex», США) с высокоэффективной жидкостно-хроматографической системой LC20 («Shimadzu», Япония). Активность ХТ измеряли стандартным флюориметрическим методом на флюориметре «LS55 Luminescence Spectrometer» («Perkin Elmer», Великобритания) при  $E_x=365$  нм и  $E_m=450$  нм. При интерпретации результатов измерений концентрации 7-КС учитывался известный факт нестабильности и увеличения концентрации метаболита в образцах плазмы с течением времени и при нарушениях правил хранения и транспортировки образцов [35].

При положительных находках биохимической диагностики и в случаях любых сомнений в диагнозе проводился молекулярно-генетический анализ – прямое секвенирование всех 25 экзонов гена *NPC1* и 5 экзонов гена *NPC2* (также на базе лаборатории наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ МГНЦ). Нуклеотидную последовательность фрагментов определяли методом прямого автоматического секвенирования согласно протоколу фирмы-производителя на приборе «ABI PRISM 3500xL Genetic Analyzer» («Applied Biosystems», США). Результаты секвенирования анализировали с помощью программ Chromas и Nucleotide BLAST (NCBI, США).

Пациентов с подтвержденным диагнозом БНП-С стационарно обследовали в 5-м неврологическом отделении (дегенеративные и наследственные заболевания нервной системы) ФГБНУ НЦН, где проводилось их комплексное неврологическое обследование и нейропсихологическое тестирование.

Степень тяжести атаксии оценивали по шкале SARA (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia) [37, 38], которая является клиническим инструментом для полуколичественной оценки выраженности мозжечковой атаксии. Структурно она состоит из 8 оценочных модулей: ходьба, стояние, сидение, речь, пальцевое слежение, пальце-носовая проба, проба на дисдиадохокinez, пяточно-коленная проба. Суммарный балл по шкале SARA – в диапазоне от 0 (норма) до 40 (тяжелая атаксия). Шкале SARA валидизирована и применяется при клинической оценке выраженности различных форм атаксий, преимущественно ауто-сомно-доминантных СЦА и ауто-сомно-рецессивных атаксий.

Нейропсихологическое тестирование пациентов проводили с использованием краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE) и Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA). Кроме этого, степень инвалидизации пациентов с БНП-С оценивали по шкале инвалидности (Disability Scale) [39], разработанной специально для быстрой оценки скорости прогрессирования БНП-С и эффективности патогенетической терапии. Данная шкала состоит из 6 оценочных модулей (способность к самостоятельному передвижению, манипуляции руками, речь, глотание, судороги, глазодвигательные нарушения), минимальный суммарный балл по шкале – 6 (минимальная степень инвалидности), максимальный – 24 (тяжелая инвалидизация).

Математическую обработку полученных данных проводили в программе Microsoft Excel 2016. Использовали методы описательной статистики с расчетом медианы, максимальных и минимальных показателей величин.

## Результаты

Источником информации о клиническом статусе обследованных пациентов явились карты, заполнявшиеся специалистами, участвовавшими в исследовании. Клинические и лабораторные характеристики пациентов представлены в табл. 1. Объединяющим симптомом для всех пациентов было наличие мозжечковой атаксии. Другие неврологические симптомы были представлены дистонией, бульбарными и псевдобульбарными симптомами (дизартрия, дисфагия), мышечной спастичностью или гипотонией, нейросенсорной тугоухостью, катаплексией, различными окуломоторными расстройствами, эпилептическими припадками, хореоформными гиперкинезами, брадикинезией, периферической полиневропатией. Психические нарушения характеризовались снижением когнитивных функций, в ряде случаев вплоть до развития деменции, аффективными расстройствами (повышенной раздражительностью, депрессией или биполярными расстройствами), апатией, галлюцинаторно-бредовой симптоматикой. Висцеральные

симптомы были представлены водянкой плода, желтухой новорожденных и внутрипеченочным холестазом в анамнезе, гепато-, сплено- или гепатоспленомегалией. В зависимости от различных сочетаний неврологических, психических и висцеральных симптомов анализируемая выборка была разделена на 4 группы: пациенты с изолированной неврологической симптоматикой (1-я группа,  $n=22$ ), больные с сочетанием неврологических и висцеральных симптомов (2-я группа,  $n=3$ ), больные с неврологическими и психиатрическими проявлениями (3-я группа,  $n=58$ ) и пациенты с наличием как неврологических/психических, так и висцеральных симптомов (4-я группа,  $n=12$ ).

В 1-й группе лишь у 1 пациентки суммарный балл по индексу вероятности составил 130, у остальных он не превышал 70 (медиана – 27,5). У данной пациентки 20 лет атаксия сочеталась со спастичностью и высокими сухожильными рефлексам, преимущественно в нижних конечностях, элементами мышечной дистонии в стопах, дизартрией, дисфагией, периферической невропатией, ограничением движений глазных яблок по вертикали. Когнитивный и психический статус пациентки сохранены. При биохимическом исследовании выявлено незначительное повышение концентрации 7-КС до 79 нг/мл, остальные биохимические маркеры были в норме, что может быть объяснено нестабильностью концентрации 7-КС при нарушении условий хранения и транспортировки образца, как отмечалось ранее. Пациентке было проведено секвенирование генов *NPC1* и *NPC2*, выявлен ряд генетических полиморфизмов в гене *NPC1*, не ассоциированных с развитием БНП-С. В настоящее время диагностический поиск у данной пациентки направлен на исключение различных форм наследственных спастических параличей. Также в 1-й группе у 4 пациентов отмечено повышение активности ХТ в 1,3–3,5 раза, однако оксистеролы оставались в пределах референсных значений.

Вторую группу составили пациенты с атаксией, дизартрией, дистонией и висцеральными симптомами (холестазом, умеренной гепатоспленомегалией). Несмотря на то что

Таблица 1. Характеристика и результаты биохимического скрининга пациентов с атаксиями неясной этиологии ( $n=95$ ; медиана [min–max])

Table 1. Characteristics and results of biochemical screening of patients with ataxia of unknown etiology ( $n=95$ ; медиана [min–max])

Показатель / Index	Группа / Group			
	1	2	3	4
$n$	22	3	58	12
Клинические симптомы / Clinical symptoms	Неврологические симптомы / Neurological symptoms	Висцеральные + неврологические симптомы / Visceral + neurological symptoms	Неврологические + психиатрические симптомы / Neurological + psychiatric symptoms	Висцеральные + неврологические + психиатрические симптомы / Visceral + neurological + psychiatric symptoms
Возраст, годы / Age, years ( $M \pm m$ )	29,0 $\pm$ 7,14	21,0 $\pm$ 5,8	31,0 $\pm$ 7,41	23,5 $\pm$ 8,0
Индекс вероятности, баллы / Probability index, scores	27,5 [10; 130]	80 [80; 130]	61 [30; 119]	190 [160; 253]
С-триол, нг/мл (норма 2–50) / C-triol, ng/ml (normal range, 2–50)	4,65 [1,7; 6,7]	4,1 [2,3; 5,9]	3,8 [1,9; 11,2]	7,5 [2,0; 107,0]
7-КС, нг/мл (норма 10–75) / 7-KS, ng/ml (normal range, 10–75)	39,7 [10,0; 79,0]	23,0 [19,2; 28,8]	30,4 [7,6; 221,4]	36,7 [18,0; 290,0]
ХТ, нМ/мл/ч (норма 2,5–100,0) / KhT, nM/ml/hour (normal range, 2.5–100.0)	32,5 [6,0; 355,0]	10,0 [7,0; 41,0]	46,5 [0,0; 573,0]	46,5 [1,0; 326,0]

баллы индекса вероятности у данных пациентов варьировали от 80 до 130, показатели концентрации оксистеролов и активности ХТ оставались в пределах нормы. Диагностический поиск у данных пациентов продолжается.

Третья группа составила самую значительную часть выборки, в нее вошли пациенты с комбинацией атаксии и других неврологических симптомов, описанных выше, а также когнитивных (86% пациентов из данной группы) и/или психических нарушений. Однако ни у одного из пациентов данной группы не выявлено висцеральных расстройств, характерных для БНП-С, в анамнезе они также отсутствовали. Концентрация С-триола во всех пробах не превышала норму (см. табл. 1), лишь у одного пациента с клиникой атаксии, дизартрии, мышечной спастичности, снижением когнитивных функций выявлено повышение концентрации 7-КС до 221 нг/мл при нормальных уровнях активности ХТ, что также может быть объяснено нарушением правил транспортировки и хранения образца. В 3-й группе у 12 пациентов (20,7%) выявлено превышение верхней границы нормы активности ХТ от 118 до 573 нМ/мл/ч, однако у всех этих пациентов показатели концентрации оксистеролов находились в пределах референсной нормы. Несомненно, необходим дальнейший диагностический поиск с целью выявления в данной группе других форм нейрометаболической патологии, не ассоциированной с БНП-С.

Четвертая группа пациентов оказалась наиболее «богатой» в плане результатов биохимического скрининга и молекулярно-генетического анализа. Минимальное значение индекса вероятности БНП-С составило 160 баллов при максимальном значении 253 балла. У 2 пациентов по результатам исследований верифицирована БНП-С. Приводим подробное описание клинических случаев.

**Пациентка М.К.**, 21 год, единственная дочь у родителей, не связанных кровно-родственными отношениями. Во время осмотра пациентка предъявляла жалобы на шаткость и неустойчивость при ходьбе, дрожание рук, нарушения речи, плохой сон, снижение памяти. Мать пациентки дополнила также жалобы дочери следующими фактами: дрожание рук усиливается при волнении и целенаправленных движениях, отмечается периодическое поперхивание твердой и жидкой пищей (2–3 раза в день), иногда падает при ходьбе, снижен слух.

**Анамнез.** Со слов матери, пациентка родилась от нормальной беременности, доношенной, желтухи новорожденных не было, раннее развитие проходило без особенностей. Первые признаки заболевания появились в 3 года – неловкость движений (разливала воду из чашки), нарушение походки, с трудом могла быстро бегать, присоединился тремор рук. В школе первоначально занималась физической культурой в основной группе, однако нарастали затруднения при беге, особенно на длинные дистанции. С начальных классов школы отмечались снижение памяти и внимания, сказывающиеся на успеваемости. К 12–13 годам нарушения памяти стали очевидными, тогда же стали заметны нарушения речи. Мелкая моторика оставалась сохранна (девочка занималась бисероплетением). В 15 лет была впервые осмотрена неврологом, выявлены глазодвигательные нарушения (трудности при взгляде вниз и вверх). С 18 лет присоединились нарушения мелкой моторики рук. На МРТ головного мозга было выявлено расширение субарахноидального пространства больших полушарий головного мозга и мозжечка, расширение периваскулярных пространств в области

базальных ядер. Пациентка неоднократно консультировалась генетиком, однако диагноз оставался неясен, исключались эссенциальный тремор с когнитивными нарушениями, резидуально-органического генеза, орфанные болезни – гепатолентикулярная дегенерация (болезнь Вильсона), болезнь Помпе, митохондриальная патология, СЦА. Молекулярно-генетическое исследование ДНК для исключения наиболее частых форм доминантных СЦА (СЦА 1, СЦА 2, СЦА 3) показало отрицательный результат. Пациентке удалось закончить 9 классов общеобразовательной школы с посредственной успеваемостью и профессионально-техническое училище, однако работать она не смогла по состоянию здоровья. Периодически была раздражительной, эмоционально лабильной.

При оценке *соматического статуса* пациентки патологических особенностей со стороны внутренних органов не выявлено. При физикальном осмотре печень и селезенка не увеличены. *Неврологический статус:* сознание ясное, ориентирована во времени, пространстве и собственной личности. Глазные щели и зрачки равные, следящие движения глазных яблок по горизонтали не нарушены. Отмечается парез взора по вертикали при медленном слежении глаз, наиболее выраженный при быстрых саккадирующих движениях глазных яблок. Парез взора более выражен при взгляде вниз, вестибулоокулярный рефлекс по вертикали положительный (офтальмопарез носит надядерный характер). Нистагма нет. Слух субъективно снижен. Отмечаются повышение глоточного рефлекса, дисфагия, дизартрия (речь замедленная, слабomodulированная). Легкая девиация языка вправо. Сила и объем движений в конечностях сохранены. Мышечная гипотония в руках и ногах, легкая гипермобильность суставов. Сухожильные рефлексы с рук живые, симметричные, в ногах – симметрично оживлены. Отмечаются патологические кистевые рефлексы сгибательной группы: Якобсона–Ласка, Гофмана, Россолимо, более выраженные справа. Дистоническая установка кистей, стоп. Имеют место умеренно выраженные мозжечковые нарушения – счет по шкале SARA 12,5 балла. Пальце-носовую и пяточно-коленную пробы выполняет с дисметрией и интенцией с двух сторон, больше слева, отмечается дисдиадохокinez. В пробе Ромберга слегка пошатывается. Походка атактическая, при ходьбе заметна дистоническая деформация туловища, отмечается дистония кистей и стоп. Тандемная походка грубо нарушена, без поддержки невозможна, фланговая ходьба выполняется без поддержки. Чувствительность не нарушена. Функции тазовых органов самостоятельно контролирует. Оценка по шкале инвалидности – 10 баллов.

Проведено *нейропсихологическое тестирование:* по результатам тестирования по шкале MoCA выявлено наличие умеренной степени выраженности когнитивных нарушений (счет по шкале MoCA – 19 баллов из 30, преимущественно нарушены память и лобные функции), счет по шкале MMSE – 28 баллов из 30. Параметры рутинных *лабораторных исследований* в пределах референсных значений нормы, кроме повышения аланинаминотрансферазы до 87 Ед/л и умеренной тромбоцитопении до  $161 \times 10^9$ /л. При *ультразвуковом исследовании* (УЗИ) органов брюшной полости выявлены признаки умеренного фиброза печени, деформация желчного пузыря, спленомегалия (селезенка увеличена до  $14 \times 5$  см, площадь  $64 \text{ см}^2$ ).

Учитывая характер развития заболевания, неврологический синдром, в основе которого лежит атаксия в сочетании с

дистонией и глазодвигательными расстройствами, когнитивные нарушения, наличие спленомегалии по данным УЗИ, предположено наличие у пациентки БНП-С. Сумма баллов по индексу вероятности БНП-С составила 200 баллов. С целью верификации диагноза были проведены биохимическая и молекулярно-генетическая диагностика в лаборатории НБО МГНЦ. У пациентки выявлено повышение концентрации оксистеролов в плазме крови: С-триол – 107 нг/мл и 7-КС – 290 нг/мл, также отмечено повышение активности хитотриозидазы до 140 нмоль/ч/мл. При анализе гена NPC1 выявлено компаунд-гетерозиготное носительство двух мутаций: замены с.2833G>A (p.Asp945Asn) в экзоне 19 и с.2974G>C (p.Gly992Arg) в экзоне 20. Таким образом, диагноз БНП-С был подтвержден с помощью биохимической и молекулярно-генетической диагностики. Учитывая дебют заболевания в возрасте от 2 до 6 лет, можно констатировать наличие у пациентки поздней младенческой формы заболевания. В настоящее время пациентка получает патогенетическую терапию препаратом миглустат.

**Пациент О.И.**, 37 лет, предъявляет жалобы на насильственные движения в мышцах рук, ног, лица, туловища, шеи, нарушение ходьбы, речи, нарушение глотания, снижение памяти, бессонницу. Родители пациента в кровном родстве не состоят, родная сестра здорова. Из *анамнеза* известно, что беременность и роды матери протекали без патологии, родился в срок. Ранее развитие протекало соответственно возрасту. В 4 года перенес эпидемический паротит, осложнившийся менингоэнцефалитом, в дальнейшем чувствовал себя удовлетворительно. В 8-летнем возрасте появились неловкость и неуклюжесть, замедленность произвольных движений, которые постепенно нарастали. В возрасте 14 лет возникли насильственные движения рук и туловища, через год – неустойчивость и шаткость при ходьбе, нечеткость речи. Неврологом по месту жительства был установлен диагноз «хронический вялотекущий энцефалит с подкорковым синдромом», с тех пор пациент периодически проходил курсы амбулаторного и стационарного лечения. Несмотря на прогрессирование заболевания, снижение памяти, пациент смог закончить школу и техникум, до 27 лет работал. Заболевание продолжало прогрессировать, сохранялись насильственные движения, нарастали координаторные расстройства. К 33–34 годам значительно снизилась память на текущие и отдаленные события, появилась раздражительность. В течение последнего года присоединилась дисфагия, начал поперхиваться практически при каждом приеме пищи. Пациент также с 24-летнего возраста страдает железодефицитной анемией, хроническим гастродуоденитом, выявлен дивертикулез кишечника. Перенес операцию риносептопластики в возрасте 36 лет.

Диагностический поиск проводился в направлении исключения различных нейродегенеративных заболеваний. В возрасте 32 лет был установлен диагноз «гепатолентикулярная дегенерация», назначена меддегонная терапия, однако эффекта от приема D-пенициллина не наблюдалось. В связи с наличием хореоформных гиперкинезов проводилась дифференциальная диагностика с болезнью Гентингтона, при ДНК-анализе данный диагноз был исключен.

При *объективном осмотре* общее состояние пациента удовлетворительное, нарушений со стороны внутренних органов не выявлено.

*Неврологический статус.* Сознание ясное. Контактен, ориентирован в месте и собственной личности, во времени

ориентирован ограниченно. Команды выполняет. Менингеальных симптомов нет. Зрачки, глазные щели равные. Парез зрака по вертикали при медленном слезении, вертикальная офтальмоплегия при попытке совершения быстрых саккадирующих движений глаз вверх и вниз. Вестибуло-окулярный рефлекс по вертикали положительный, таким образом, офтальмоплегия носит надъядерный характер. Блефароспазм при попытке слезения вниз. Конвергенция резко ослаблена. Чувствительность на лице не нарушена, точки выхода ветвей тройничного нерва безболезненны. Легкая сглаженность левой носогубной складки, сила мимических мышц сохранна. Слух не снижен, нистагма нет. Дизартрофония, речь медленная, слабомодулированная, временами неразборчивая. Насильственная улыбка, слюноотечение, выявляются аксиальные рефлексы (назалио-альный, хоботковый, Маринеску–Радовичи). Глоточный рефлекс усилен. Язык по средней линии. Парезов нет. Сухожильные рефлексы в руках снижены, D=S, в ногах живые, D=S. Вызываются кистевые сгибательные рефлексы Гофмана и Россолимо с двух сторон. Диффузная мышечная гипотония. Хореоатетоз, преимущественно в дистальных отделах рук, в сочетании с кинезиогенной дистонией в руках, ногах, туловище. Динамические пробы выполняет с грубой гипокинезией. Координаторные пробы – с грубой дисметрией и интенцией, отмечается адиадохокинез с двух сторон. В пробе Ромберга пошатывается в стороны. Постуральной неустойчивости нет. Походка самостоятельная, на расширенной базе, при ходьбе усиливается дистония и хореоформный гиперкинез в руках и ногах. Тандемная, фланговая походка без поддержки невозможны. Оценка по шкале SARA – 20,5 балла (выраженная атаксия). Чувствительных нарушений нет. Функции тазовых органов не нарушены. Отмечается пространственная апраксия (хуже справа). Оценка по шкале инвалидности – 14 баллов.

При проведении *нейропсихологического тестирования* по шкале MoCA выявлено наличие выраженной деменции (12 баллов из 30), по шкале MMSE – 19 баллов из 30. Выявлены выраженные нарушения памяти, лобная дисфункция.

По данным *общего анализа крови* отмечается снижение гемоглобина до 115 г/л и цветового показателя до 0,57, значительно выраженная гипохромия, умеренно выраженный анизоцитоз. *Биохимический анализ крови* – без патологических изменений. При *УЗИ органов брюшной полости* выявлена изолированная спленомегалия (площадь сечения селезенки 80 см<sup>2</sup> при возрастной норме 40 см<sup>2</sup>). *MPT головного мозга* – выявлена умеренно выраженная смешанная гидроцефалия.

Учитывая приведенные клинические и лабораторно-инструментальные данные, было высказано предположение о наличии у пациента БНП-С. Счет по шкале индекса вероятности составил 215 баллов. Пациенту проведен биохимический скрининг, при котором выявлено повышение в плазме крови концентрации С-триола до 61,5 нг/мл, концентрация 7-КС составила 74 нг/мл (верхняя граница нормы), активность ХТ сохранялась в пределах референсных значений нормы. При анализе гена NPC1 выявлено компаунд-гетерозиготное носительство двух патогенных мутаций: замены с.2861C>T (p.Ser954Leu) в экзоне 19 и с.3140C>T (p.Thr1047Ile) в экзоне 21. Таким образом, диагноз БНП-С подтвержден с помощью биохимической и генетической диагностики. Учитывая дебют заболевания в 8-летнем возрасте, констатировано наличие у пациента ювенильного варианта заболевания. Пациенту также назначен миглустат.

В анализируемой группе пациентов с атаксиями еще у одной пациентки 30 лет с клинической картиной атаксии, дизартрии, дисфагии, глазодвигательных нарушений, гепатоспленомегалии и когнитивного дефицита обнаружено повышение С-триола, 7-КС и ХТ, соответственно, до 77,9 нг/мл, 143,3 нг/мл и 326 нМ/мл/ч. Счет по шкале индекса вероятности БНП-С – 172 балла. Было проведено полное секвенирование генов *NPC1* и *NPC2*, патогенных мутаций не выявлено, обнаружены полиморфизмы гена *NPC1*, не ассоциированные с БНП-С. В данном случае также продолжается диагностический поиск, в первую очередь исключение других липидозов и нейрометаболических заболеваний, учитывая неспецифичность показателей концентраций С-триола, 7-КС и ХТ.

## Обсуждение

Нами проведено исследование большой выборки пациентов (95 лиц обоего пола) в возрасте 18–40 лет, страдающих первичными атаксиями неустановленной этиологии, ассоциированными с другими неврологическими симптомами и/или с висцеральными и психиатрическими расстройствами. В результате биохимического скрининга – исследования концентраций С-триола, 7-КС и активности ХТ – выявлены 3 пациента, у которых концентрация С-триола и активность ХТ значительно превышали норму, а концентрация 7-КС была либо выше, либо на уровне верхней границы нормальных значений. После полного секвенирования гена *NPC1* у 2 неродственных пациентов (женщина 21 года и мужчина 37 лет) выявлены по 2 патогенных мутации в компаунд-гетерозиготной форме, что является подтверждением наличия у данных пациентов БНП-С. Клиническая картина у больных соответствовала классическим описаниям: это комбинация неврологических, психиатрических и висцеральных клинических проявлений. У обоих пациентов статико-локомоторная и динамическая мозжечковая атаксия сопровождалась дистонией и другими экстрапирамидными расстройствами (тремором, хореоатетозом, брадикинезией), а также вертикальным надъядерным офтальмопарезом или офтальмоплегией, бульбарными и псевдобульбарными симптомами. Нарушения со стороны высших корковых и психических функций представлены аффективными расстройствами (раздражительность, нарушения сна, эмоциональная лабильность) и прогрессирующим когнитивным снижением вплоть до развития выраженной деменции лобного типа. У обоих пациентов выявлены также ультразвуковые признаки изолированной спленомегалии. В обоих случаях счет по шкале индекса вероятности БНМ-С был равен или превышал 200 баллов.

Таким образом, в изученной выборке взрослых пациентов в возрасте до 40 лет БНП-С выявлена у 2,1% больных, что полностью соответствует результату немецких коллег [32]. Несомненно, исследование оксистеролов не обладает абсолютной чувствительностью и специфичностью для

БНП-С. Показано, что данные метаболиты могут повышаться при других сфинголипидозах, сопровождающихся дефицитом кислой сфингомелиназы, при церебротендинальном ксантоматозе, дефиците 7-дегидрохолестерол-редуктазы (синдром Смита–Лемли–Опитца) [19]. Кроме того, как уже отмечено выше, 7-КС является в большей степени маркером соблюдения условий взятия, хранения и транспортировки образцов плазмы крови, его изолированное повышение не имеет диагностического значения. Активность ХТ, превышающая норму, является дополнительным маркером, результаты исследования которого должны оцениваться в совокупности с измерением концентраций оксистеролов. Однако биохимический скрининг является надежным методом диагностики БНП-С при интегральной оценке данных анамнеза, клинической диагностики, результатов УЗИ- и МРТ-исследований, позволяя вычлнить пациентов для проведения секвенирования генов *NPC1* и *NPC2*. В целом исследование настоящей выборки подтвердило результаты предыдущих исследований, свидетельствующие об эффективности определения концентраций оксистеролов, в первую очередь С-триола, как биомаркера патологического процесса при БНП-С [6, 19, 21, 34, 35]. Данное исследование является быстрым и недорогим методом биохимической диагностики БНП-С, подходящим, в том числе для диагностики заболевания на ранней стадии [40].

Результаты проведенного исследования подтвердили тот факт, что взрослых пациентов, страдающих атаксиями с ранним началом, особенно ассоциированными с висцеральными и психическими нарушениями, правомерно относить к группе риска по наличию БНП-С, что показано и немецкими авторами [32]. Пациентов данной категории необходимо в первую очередь направлять на скрининговые биохимические исследования и, в случае положительных результатов, безотлагательно проводить ДНК-диагностику. Широкое применение скрининговых методов диагностики может существенно изменить существующие представления о распространенности БНП-С в популяции. Так, С.А. Wassif с соавт. [41] высказали мнение о том, что, с учетом возможности существования большого числа невыявленных случаев БНП-С с поздним началом и относительно мягким течением, заболеваемость может достигать в среднем 1:40 000 населения. Несомненно, широкое внедрение более чувствительных и специфичных методов биохимической диагностики БНП-С (исследование уровня лизосфингомиелина-509 в плазме и сухих пятнах крови, а также определение желчных кислот в плазме крови, моче и сухих пятнах крови) позволит существенно улучшить выявление новых случаев БНП-С, уточнить распространенность заболевания, способствовать более раннему назначению патогенетической терапии.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare there is no conflict of interest.*

## Список литературы/References

1. Liscum L. Niemann-Pick type C mutations cause lipid traffic jam. *Traffic* 2000; 1: 218–225. DOI: 10.1034/j.1600-0854.2000.010304.x. PMID: 11208105.
2. Patterson M.C., Vanier M.T., Suzuki K. et al. Niemann–Pick disease type C: a lipid trafficking disorder. In: Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S. et al. (eds.) *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. N.Y., 2001: 3611–3634.
3. Pentchev P.G., Brady R.O., Blanchette-Mackie E.J. et al. The Niemann–Pick C lesion and its relationship to the intracellular distribution and utilization of LDL cholesterol. *Biochim Biophys Acta* 1994; 1225: 235–243. PMID: 8312368.

4. Pentchev P.G., Comly M.E., Kruth H.S. et al. A defect in cholesterol esterification in Niemann–Pick disease (type C) patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 8247–8251. PMID: 3865225.
5. Klyushnikov S.A. [Niemann–Pick disease type C – lysosomal pathology with impairment of intracellular lipid transport] *Nervnye bolezni* 2014; 1: 4–14. (In Russ.)
6. Patterson M.C., Clayton P., Gissen P. et al. Recommendations for the detection and diagnosis of Niemann–Pick disease type C: An update. *Neurol Clin Pract* 2017; 7: 499–511. DOI: 10.1212/CPJ.0000000000000399. PMID: 29431164.

7. Vanier M.T. Phenotypic and genetic heterogeneity in Niemann–Pick disease type C: current knowledge and practical implications. *Wien Klin Wochenschr* 1997; 109: 68–73. PMID: 9060145.
8. Vanier M.T. Niemann–Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 16. DOI: 10.1186/1750-1172-5-16. PMID: 20525256.
9. Patterson M.C., Hendriks C.J., Walterfang M. et al. Recommendations for the diagnosis and management of Niemann–Pick disease type C: an update. *Mol Genet Metab* 2012; 106: 330–344. DOI: 10.1016/j.ymgme.2012.03.012. PMID: 22572546.
10. Yanjanin N.M., Vélez J.I., Gropman A. et al. Linear clinical progression, independent of age of onset, in Niemann–Pick disease, type C. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2010; 153B: 132–140. DOI: 10.1002/ajmg.b.30969. PMID: 19415691.
11. Mengel E., Klünemann H.H., Lourenço C.M. et al. Niemann–Pick disease type C symptomatology: an expert-based clinical description. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 166. DOI: 10.1186/1750-1172-8-166. PMID: 24135395.
12. Mikhailova S.V., Zakharova E.Yu. Bolezn' Nimana–Pika, tip C [Niemann–Pick disease, type C]. Moscow, 2012. 48 p. (In Russ.)
13. Rudenskaya G.E., Bukina T.M., Zakharova E.Yu. [Niemann–Pick disease type C. Adult form with predominance of psychiatric disorders]. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2011; 111(7): 71–75. PMID: 21947076. (In Russ.)
14. Klyushnikov S.A. [Niemann–Pick disease type C diagnostic algorithm]. *Nervnye bolezni* 2012; 4: 8–12. (In Russ.)
15. Klyushnikov S.A., Smirnov O.R., Zakharova E.Yu. [Case of Niemann–Pick type C disease]. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika* 2013; 4: 43–48. DOI: 10.14412/2074-2711-2013-2454. (In Russ.)
16. Sayfullina E.V., Magzhanov R.V., Mardanova A.K. et al. [Clinical case of adult form of Niemann–Pick disease type C]. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika* 2016; 8(3): 66–70. DOI: 10.14412/2074-2711-2016-3-66-70 (In Russ.)
17. Wijburg F.A., Sedel F., Pineda M. et al. Development of a suspicion index to aid diagnosis of Niemann–Pick disease type C. *Neurology* 2012; 78: 1560–1567. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182563b82. PMID: 22517094.
18. Hendriks C.J., Pineda M., Fahey M. et al. The Niemann–Pick disease type C suspicion index: development of a new tool to aid diagnosis. *J Rare Dis Diagn Ther* 2015; 1: 1. DOI: 10.21767/2380-7245.100011.
19. Geberhiwot T., Moro A., Dardis A. et al. Consensus clinical management guidelines for Niemann–Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13: 50. DOI: 10.1186/s13023-018-0785-7. PMID: 29625568.
20. Jiang X., Sidhu R., Porter F.D. 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: 1435–1445. DOI: 10.1194/jlr.D015735. PMID: 21518695.
21. Proshlyakova T.Yu., Baydakova G.V., Bukina T.M. et al. [Biomarkers of Niemann–Pick disease type C]. *Meditsinskaya genetika* 2015; 14(8): 3–6. (In Russ.)
22. Welford R.W., Garzotti M., Lourenço C.M. et al. Plasma lysosphingomyelin demonstrates great potential as a diagnostic biomarker for Niemann–Pick disease type C in a retrospective study. *PLoS One* 2014; 9: e114669. DOI: 10.1371/journal.pone.0114669. PMID: 25479233.
23. Giese A.K., Mascher H., Grittner U. et al. A novel, highly sensitive and specific biomarker for Niemann–Pick type C1 disease. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10: 78. DOI: 10.1186/s13023-015-0274-1. PMID: 26082315.
24. Jiang X., Sidhu R., Mydock-McGrane L. et al. Development of a bile acid-based newborn screen for Niemann–Pick disease type C. *Sci Transl Med* 2016; 8: 337ra63. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaf2326. PMID: 27147587.
25. Mazzacupa F., Mills P., Mills K. et al. Identification of novel bile acids as biomarkers for the early diagnosis of Niemann–Pick C disease. *FEBS Lett* 2016; 590: 1651–1662. DOI: 10.1002/1873-3468.12196. PMID: 27139891.
26. Chien Y.H., Peng S.F., Yang C.C. et al. Long-term efficacy of miglustat in paediatric patients with Niemann–Pick disease type C. *J Inher Metab Dis* 2013; 36: 129–137. DOI: 10.1007/s10545-012-9479-9. PMID: 2247655.
27. Fecarotta S., Romano A., Della Casa R. et al. Long term follow-up to evaluate the efficacy of miglustat treatment in Italian patients with Niemann–Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10: 22. DOI: 10.1186/s13023-015-0240-y. PMID: 25888393.
28. Fecarotta S., Amitrano M., Romano A. et al. The videofluoroscopic swallowing study shows a sustained improvement of dysphagia in children with Niemann–Pick disease type C after therapy with miglustat. *Am J Med Genet A* 2011; 155A: 540–547. DOI: 10.1002/ajmg.a.33847. PMID: 21344635.
29. Galanaud D., Tourbah A., Lehericy S. et al. 24 month-treatment with miglustat of three patients with Niemann–Pick disease type C: follow up using brain spectroscopy. *Mol Genet Metab* 2009; 96: 55–58. DOI: 10.1016/j.ymgme.2008.10.002. PMID: 19013089.
30. Pineda M., Walterfang M., Patterson M.C. Miglustat in Niemann–Pick disease type C patients: a review. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13: 140. DOI: 10.1186/s13023-018-0844-0. PMID: 30111334.
31. Wraith J.E., Baumgartner M.R., Bembi B. et al. Recommendations on the diagnosis and management of Niemann–Pick disease type C. *Mol Genet Metab* 2009; 98: 152–165. DOI: 10.1016/j.ymgme.2009.06.008. PMID: 19647672.
32. Synofzik M., Harmuth F., Stampfer M. et al. NPC1 is enriched in unexplained early onset ataxia: a targeted high-throughput screening. *J Neurol* 2015; 262: 2557–2563. DOI: 10.1007/s00415-015-7889-y. PMID: 26338816.
33. Proshlyakova T.Yu. Molekulyarno-geneticheskaya i biokhimičeskaya kharakteristika bolezni Nimana–Pika tip C u rossijskikh bol'nykh: diss. ... cand. biol. sci. [Molecular genetics and biochemical characteristic of Niemann–Pick disease type C in Russian patients: Ph.D Thesis]. Moscow, 2015. 185 p. (In Russ.)
34. Proshlyakova T.Yu., Baydakova G.V., Bukina T.M. et al. [Niemann–Pick disease type C diagnosis using biochemical biomarkers]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2016; 61(4): 202–203. (In Russ.)
35. Proshlyakova T.Yu., Baydakova G.V., Kamenets E.A. et al. [Oxysterols in differential diagnosis of lysosomal storage diseases]. *Meditsinskaya genetika* 2016; 15(12): 37–41. (In Russ.)
36. Degtyareva A.V., Mikhaylova S.V., Zakharova E.Yu. et al. [New approaches for diagnosis of Niemann–Pick disease type C]. *Meditsinskaya genetika* 2018; 17(4): 16–24. DOI: 10.25557/2073-7998.2018.04.16-24. (In Russ.)
37. Schmitz-Hübsch T., Fimmers R., Rakowicz M. et al. Responsiveness of different rating instruments in spinocerebellar ataxia patients. *Neurology* 2010; 74: 678–684. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181d1a6e9. PMID: 20177122.
38. Weyer A., Abele M., Schmitz-Hübsch T. et al. Reliability and validity of the Scale for the Assessment and Rating of Ataxia: a study in 64 ataxia patients. *Mov Disord* 2007; 22: 1633–1637. DOI: 10.1002/mds.21544. PMID: 17516493.
39. Pineda M., Perez-Poyato M., O'Callaghan M. et al. Clinical experience with miglustat therapy in pediatric patients with Niemann–Pick disease type C: A case series. *Mol Genet Metab* 2010; 99: 358–366. DOI: 10.1016/j.ymgme.2009.11.007. PMID: 20056559.
40. Reunert J., Fobker M., Kannenberg F. et al. Rapid diagnosis of 83 patients with Niemann–Pick type C disease and related cholesterol transport disorders by cholestantriol screening. *EBioMedicine* 2016; 4: 170–175. DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.12.018. PMID: 26981555.
41. Wassif C.A., Cross J.L., Iben J. et al. High incidence of unrecognized visceral/neurological late-onset Niemann–Pick disease, type C1, predicted by analysis of massively parallel sequencing data sets. *Genet Med* 2016; 18: 41–48. DOI: 10.1038/gim.2015.25. PMID: 25764212.

Поступила/Received 03.07.2018  
Принята в печать/Accepted 31.08.2018

Со списком литературы на русском языке можно ознакомиться на сайте журнала.

**Информация об авторах:** Ключников Сергей Анатольевич – к.м.н., в.н.с. 5-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;  
Прошлякова Татьяна Юрьевна – к.б.н., с.н.с. лаб. наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ МГНЦ, Москва, Россия;  
Байдакова Галина Викторовна – к.б.н., в.н.с. лаб. наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ МГНЦ, Москва, Россия;  
Нужный Евгений Петрович – асп. 5-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;  
Николаева Наталья Сергеевна – клинический ординатор ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;  
Гончарова Зоя Александровна – д.м.н., доц., проф. каф. нервных болезней и нейрохирургии ФГБОУ ВО РостГМУ, Ростов-на-Дону, Россия;  
Фомина-Чертоусова Неонила Анатольевна – к.м.н., асс. каф. нервных болезней и нейрохирургии ФГБОУ ВО РостГМУ, Ростов-на-Дону, Россия;  
Дегтерева Елена Валентиновна – асс. каф. гематологии и трансфузиологии с курсом клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики ФПК и ППС ФГБОУ ВО РостГМУ, Ростов-на-Дону, Россия;  
Черникова Виктория Валериевна – к.м.н., врач-невролог консультативного отделения МГК, ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина, Самара, Россия;  
Горшкова Кристина Владимировна – врач-невролог, МАУ «ЦГКБ № 23», Екатеринбург, Россия;  
Артемова Наталья Сергеевна – к.м.н., врач-невролог клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск, Россия;  
Шперлинг Лариса Павловна – к.м.н., врач-невролог Областного центра экстрапирамидных заболеваний с кабинетом ботулинотерапии ГАУЗ НСО «ГКП № 1», Новосибирск, Россия;  
Антипова Людмила Николаевна – к.м.н., рук. неврологического центра ГБУЗ «ККБ № 2», Краснодар, Россия;  
Циплугина Ольга Юрьевна – врач невролог неврологического отд. № 2 ГБУЗ «ККБ № 2», Краснодар, Россия;  
Иванова Ирина Леонидовна – к.м.н., доц. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО ИГМА, Ижевск, Россия;  
Чепкасова Любовь Васильевна – врач-невролог, рук. Республиканского центра болезни Паркинсона и расстройств движения, БУЗ «ГКБ № 9», Ижевск, Россия;  
Иллариошкин Сергей Николаевич – д.м.н., проф., член-корр. РАН, зам. директора по научной работе, рук. отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия

**Information about the authors:** Sergey A. Klyushnikov, PhD (Med.), leading researcher, 5<sup>th</sup> Neurologic department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
Tatiana Yu. Proshlyakova, PhD (Biol.), senior researcher, Laboratory of inherited metabolic disorders, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia;  
Galina V. Baydakova, PhD (Biol.), leading researcher, Laboratory of inherited metabolic disorders, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia;  
Evgenii P. Nuzhnyi, PhD student, 5<sup>th</sup> Neurologic department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
Natalya S. Nikolaeva, resident in neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
Zoya A. Goncharova, D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of neurology and neurosurgery, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia;  
Neonila A. Fomina-Chertousova, PhD (Med.), assistant, Department of neurology and neurosurgery, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia;  
Elena V. Degtereva, assistant, Department of hematology and transfusiology with the courses of the clinical laboratory diagnostics, genetics and laboratory genetics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia;  
Victoria V. Chernikova, PhD (Med.), neurologist, Department of genetic counseling, Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin, Samara, Russia;  
Kristina V. Gorshkova, neurologist, Central City Clinical Hospital N 23, Yekaterinburg, Russia;  
Natalya S. Artemova, PhD (Med.), neurologist, Clinic of South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia;  
Larisa P. Shperling, PhD (Med.), neurologist, Regional Center of Extrapyramidal Disorders and Botulinum Therapy, Novosibirsk, Russia;  
Lyudmila N. Antipova, PhD (Med.), Head of the Neurologic center, Regional Clinical Hospital N 2, Krasnodar, Russia;  
Olga Yu. Tsyplugina, neurologist, 2<sup>nd</sup> Neurologic department, Regional Clinical Hospital N 2, Krasnodar, Russia;  
Irina L. Ivanova, PhD (Med.), Assoc. Prof., Department of neurology, neurosurgery and medical genetics, Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia;  
Lyubov V. Chepkasova, neurologist, Head of the Republican center of Parkinson's disease and movement disorders, City Clinical Hospital N 9, Izhevsk, Russia;  
Sergey N. Illarioshkin, D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director, Head of the Department of brain research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia