

Л.С. Намазова-Баранова<sup>1, 2, 3</sup>, Л.С. Высоцкая<sup>1</sup>, А.М. Мамедъяров<sup>1</sup>, Т.В. Маргиева<sup>1, 2</sup>,  
Н.Д. Вашакмадзе<sup>1</sup>, А.К. Геворкян<sup>1, 2</sup>

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

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

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

## Болезнь Ниманна–Пика тип С — путь к эффективной терапии через своевременную диагностику

### Контактная информация:

Мамедъяров Аяз Магеромович, доктор медицинских наук, заведующий отделением восстановительного лечения детей с болезнями нервной системы НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-01-69

Статья поступила: 25.08.2011 г., принята к печати: 01.11.2011 г.

В последние годы в условиях расширения диагностических возможностей и повышения уровня знаний все чаще выявляются болезни, которые ранее считались очень редкими. Наряду с достижениями фармакологической промышленности, своевременная диагностика и назначение адекватной терапии позволяют во многих случаях сохранить жизнь ребенку и замедлить прогрессирование болезни. Данная статья посвящена редкой, генетически обусловленной, патологии из группы лизосомных болезней, наследуемой аутосомно-рецессивно, — болезни Ниманна–Пика тип С. Подробно представлены варианты клинического течения и методы диагностики. Учитывая существующую в нашей стране гиподиагностику этой болезни, авторы предлагают внедрить в практику диагностический алгоритм «Индекс подозрения болезни НПС» с целью улучшения выявляемости и своевременного начала патогенетической терапии.

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

Болезни накопления — группа редких генетически детерминированных болезней, обусловленных нарушением синтеза лизосомных ферментов, контролирующих внутриклеточное расщепление макромолекул (гликозаминогликанов, гликолипидов, гликопротеинов) и внутрилизосомным их накоплением, что приводит к прогрессирующему нарушению функции поврежденных органов. Наиболее часто в патологический процесс вовлекаются

печень, селезенка, центральная нервная система, костная система [1–4]. В результате мутации гена снижается активность того или иного фермента (до 10–20% нормы), что характерно для мукополисахаридозов и гликогенозов. В редких случаях нарушается так называемая сортировка молекул внутри клеток. Последнее свойственно болезни Ниманна–Пика тип С (НПС), которая представляет собой сфингомиелиновый липидоз, развивающийся

L.S. Namazova-Baranova<sup>1, 2, 3</sup>, L.S. Vysotskaya<sup>1</sup>, A.M. Mamedyarov<sup>1</sup>, T.V. Margieva<sup>1, 2</sup>, N.D. Vashakmadze<sup>1</sup>,  
A.K. Gevorkyan<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Scientific Center for Children's Health, RAMS, Moscow

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

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

## NPD type C — way to the effective therapy through timely diagnosis

In recent years in expanding diagnostic capabilities and improved knowledge level diseases that were previously considered rare become increasingly identified. Along with the achievements of the pharmaceutical industry, timely diagnosis and adequate therapy appointment can often save the life of the child and delay the progression of the disease. This article focuses on a rare, genetically determined, pathology of lysosomal diseases group, inherited autosomal recessively — NPD type C. Different versions of the clinical course and diagnostic methods are showed in details. Take account of the existing in our country hypo diagnostics of this disease, the authors propose to put into practice a diagnostic algorithm «index of suspicion of the disease NP-C» in order to improve detection and timely initiation of pathogenetic therapy.

**Key words:** rare diseases, storage diseases, lysosomal diseases, Niemann-Pick disease type C, diagnostics, clinical course, treatment, children.

ся в результате наследственной недостаточности белков, участвующих во внутриклеточном транспорте липидов, и вторичным снижением активности сфингомиелиназы (до 20% нормы). Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Гены *NPC1* и *NPC2* локализованы в локусах 18q11-q12 и 14q24.3. Болезнь обусловлена мутацией гена *NPC1* (95%) или *NPC2* (4%), в 1% случаев молекулярно-генетический дефект идентифицировать не удается [1–9].

### Классификация

К настоящему моменту в зависимости от молекулярно-генетического дефекта выделяют два типа заболевания: болезнь Ниманна–Пика тип С 1-го типа и болезнь Ниманна–Пика тип С 2-го типа. Первоначально выделяли в отдельную форму болезнь Ниманна–Пика тип D, выявляемую в изолятах Новой Шотландии, но в дальнейшем было показано, что причиной этой формы болезни также являются мутации гена *NPC1* [2, 5, 10].

### Эпидемиология

Болезнь НП-С относится к числу редких наследственных болезней обмена веществ. Заболевание распространено повсеместно. Частота заболевания — 1:120 000–1:150 000 живых новорожденных. Высокая частота болезни НП-С 1-го типа отмечена среди некоторых генетических изолятов: французской колонии Акадия (Новая Шотландия), групп бедуинов в Израиле, испанских поселений в Колорадо и Нью-Мексико (США), что связано с эффектом основателя [11, 12].

### Клинические формы болезни Ниманна–Пика тип С

Болезнь может манифестировать в любом периоде жизни — от внутриутробного до пожилого возраста, но чаще признаки болезни НП-С появляются в раннем детском возрасте и быстро прогрессируют, приводя к нарушению функций поврежденных органов. Течение болезни и продолжительность жизни пациента во многом зависят от возраста, в котором произошел дебют. Выделяют следующие формы болезни НП-С: неонатальную, младенческую, позднюю младенческую, юношескую и взрослую [2, 11–13].

**Неонатальная форма (дебют до 3 мес)** характеризуется развитием внутриутробной водянки плода. После рождения преобладают мышечная гипотония и задержка психомоторного развития, которые прогрессируют и приводят к нарушениям интеллекта. Приблизительно в половине случаев отмечаются внутрипеченочный холестаз, желтуха и гепатоспленомегалия, которые с возрастом могут полностью исчезнуть. Редко наблюдается молниеносное течение с развитием тяжелой формы холестатической желтухи и неблагоприятным исходом на первом полугодии жизни от печеночной недостаточности. В небольшом числе случаев развивается дыхательная недостаточность [9, 10, 13].

**При младенческой форме (3 мес–2 года)** основные клинические симптомы болезни НП-С (гепатоспленомегалия, задержка психомоторного развития, мышечная гипотония) появляются на первом году жизни. Большинство пациентов никогда не приобретает навыки самостоятельной ходьбы. Интеллектуальное развитие обычно не страдает. По мере прогрессирования болезни проис-

ходит вовлечение в патологический процесс пирамидной системы, постепенно развивается снижение когнитивных функций [11].

В 60–70% случаев болезнь НП-С обычно манифестирует в позднем младенческом и раннем детском возрасте (**поздняя младенческая форма — 2–6 лет**). Первыми клиническими симптомами этой формы являются мозжечковые расстройства (шаткость при ходьбе, дизартрия, дисметрия), которые обычно проявляются в возрасте 3–5 лет. В 90% случаев наблюдается гепатоспленомегалия различной степени выраженности. По мере прогрессирования болезни (в том числе при юношеской форме) практически у всех пациентов развивается вертикальный супрануклеарный офтальмопарез [14]. На начальных этапах происходит замедление движения глазных яблок по вертикали, постепенно прогрессирующее до полного ограничения вертикального, а иногда горизонтального, взора. Нередко отмечается задержка речевого развития. В дальнейшем постепенно утрачиваются ранее приобретенные двигательные навыки, проявляются интеллектуальные нарушения, развиваются дисфагия и дизартрия, реже демиелинизирующая периферическая полинейропатия [14, 15]. Неблагоприятный исход при поздней младенческой форме обычно наступает в первую декаду жизни [2, 13].

При **юношеской форме** болезни НП-С первые симптомы обычно появляются в возрасте от 6 до 15 лет в виде нарушения усвоения школьного материала, письма, снижения внимания, памяти, гиперактивного поведения, что приводит к установлению неправильного диагноза. В некоторых случаях болезнь манифестирует с психиатрических нарушений, таких как нарушение поведения, шизофреноподобный синдром, депрессия [2, 11]. В 20% случаев наблюдается геластическая катаплексия: кратковременная приступообразная утрата мышечного тонуса, приводящая к падению больного без потери сознания, чаще возникающая на фоне сильных эмоциональных реакций (например, во время смеха) [16, 17]. Со временем прогрессируют мозжечковые расстройства, появляются дисфагия, дизартрия и ухудшается интеллектуальное развитие. Частыми симптомами НП-С являются экстрапирамидные расстройства в виде различных дистонических гиперкинезов. В половине случаев развиваются фокальные и/или генерализованные эпилептические приступы, трудно поддающиеся адекватной антиэпилептической терапии. На поздних стадиях НП-С нарастают пирамидные нарушения в виде повышения мышечного тонуса, оживления сухожильных рефлексов, появления патологических рефлексов, бульбарно-псевдобульбарного синдрома; развиваются деменция, децеребрационная или декортикационная ригидность. Гепатоспленомегалия обычно не наблюдается. Неблагоприятный исход чаще развивается в конце второго — начале третьего десятилетия жизни, обычно от интеркуррентных инфекций [16–18].

**Взрослая форма.** Симптомы болезни НП-С появляются на втором–третьем десятилетии жизни, но могут возникнуть и в возрасте старше 50 лет [18]. Характерно медленно прогрессирующее течение болезни. Постепенно развиваются мозжечковые расстройства (атаксия,

дизартрия, дисметрия), мышечная дистония, различной степени выраженности интеллектуальные расстройства. Нередко у взрослых болезнь НП-С манифестирует с развития биполярных расстройств [16–18]. При этой форме эпилептические приступы развиваются редко; не характерны также увеличение селезенки и вертикальный надъядерный офтальмопарез.

### Диагностика

В настоящее время основными методами диагностики болезни НП-С считают биохимические тесты, позволяющие выявить нарушение внутриклеточного транспорта и гомеостаза холестерина. Наличие мутаций *NPC1* или *NPC2* генов в сочетании с характерными клиническими проявлениями подтверждают диагноз. Для изучения новых мутаций необходимы дополнительные исследования [1, 2, 5, 6, 9].

**Для диагностики болезни биохимическими методами** требуется наличие живых клеток (обычно культура фибробластов кожи).

Самым чувствительным и специфичным методом считают тест с окрашиванием филипином. Фибробласты культивируют в среде с большим содержанием липопротеидов низкой плотности, после чего клетки фиксируют и окрашивают филипином. В 85% случаев («классический биохимический фенотип») при флуоресцентной микроскопии в исследуемых клетках обнаруживают многочисленные флуоресцирующие (заполненные холестерином) перинуклеарные пузырьки. Менее выраженное накопление холестерина отмечается в 15% случаев («вариантный биохимический фенотип»). Интерпретировать результаты микроскопии в таких случаях часто трудно, а результаты могут быть как ложноположительными, так и ложноотрицательными [19, 20].

Второй по информативности тест — измерение скорости образования эфира холестерина, индуцированного липопротеинами низкой плотности, в культуре фибробластов [19, 20]. В клеточных линиях пациентов с «классическим биохимическим фенотипом» скорость этерификации холестерина близка или равна нулю; при «вариантном биохимическом фенотипе» наблюдается легкое нарушение этерификации холестерина. Соответственно, результаты теста могут оказаться неоднозначными. В таких случаях для подтверждения диагноза необходим анализ генетических мутаций. Учитывая сложность, высокую стоимость и трудоемкость биохимического исследования, при положительной пробе с филипином часто сразу проводят анализ мутаций [19, 20].

Биохимические тесты недостаточно информативны в случае гетерозиготных носителей болезни НП-С: результаты пробы с филипином при этом могут быть нормальными; наблюдаются легкие нарушения, сходные с таковыми в «вариантных» клеточных линиях [20, 21].

Исследование мазков костного мозга, окрашенных филипином (а также по Гимзе), позволяет выявить пенистые клетки, заполненные холестерином, считается экспресс-методом скрининга НП-С, однако не дает возможности установить окончательный диагноз [20, 21].

Для пренатальной диагностики болезни НП-С следует использовать молекулярно-генетический метод [5].

**Гистологические методы предполагают** исследование биоптатов тканей с помощью световой и электронной микроскопии. Обнаруживают характерные (но неспецифические) пенистые клетки и/или голубые гистиоциты в костном мозге, селезенке, печени, легких и лимфатических узлах (при световой микроскопии), в некоторых случаях выявляя скрытое поражение кожи, скелетных мышц и глаз [16, 22, 23]. Отсутствие изменений при световой микроскопии не исключает диагноз болезни НП-С (например, проявляющейся холестатическим поражением печени у новорожденных).

Патогномонично для пациентов с болезнью НП-С обнаружение полиморфных цитоплазматических включений при **электронной микроскопии** биоптатов печени или кожи, однако, их выявляют не всегда [5, 16, 22].

**Генетическое исследование** является «золотым стандартом» для окончательной верификации диагноза, а также для пренатальной диагностики [5, 16]. Молекулярно-генетическое исследование генов *NPC1* и *NPC2* проводится в специализированных лабораториях. В некоторых случаях для выявления мутации *NPC1* необходимо выполнить комбинированное исследование гДНК и сДНК [5, 6, 16, 23].

### Выявление носителей и пренатальный диагноз

В случае подтверждения диагноза болезни НП-С необходимо осуществить генетическое консультирование пациента: уточнить характер заболевания, тип наследования, дать рекомендации по планированию семьи (с проведением пренатальной диагностики). ДНК рекомендовано исследовать у обоих родителей.

Пренатальный диагноз может быть установлен на основании исследования хорионических ворсинок на 10–12-й нед беременности. Предпочтительным считают молекулярно-генетический анализ, для которого (в отличие от биохимической пренатальной диагностики) не требуется культура клеток [5].

Разнородность и вариабельность клинических проявлений болезни НП-С в зависимости от возраста манифестации обуславливают гиподиагностику болезни. Это очевидно на примере нашей страны: на начало 2010 г. в РФ было диагностировано всего 2 пациента с диагнозом «Болезнь Ниманна–Пика тип С» [24], но и в последующем, несмотря на многочисленные публикации по данной теме в медицинской периодической литературе, проведение научно-практических семинаров, зарегистрировано всего 7 случаев данной патологии [2, 10, 24, 25]. Учитывая распространенность болезни, очевидно, что пациентов с болезнью НП-С в стране должно быть больше. А это означает, что они, в отсутствие специфической терапии, подвергаются риску быстрого прогрессирования болезни, инвалидизации и, самое худшее, более раннему наступлению неблагоприятного исхода. В то время как раннее назначение специфической терапии позволяет замедлить дальнейшее развитие болезни. В настоящее время лучшую доказательную базу по эффективности и безопасности имеет лекарственный препарат миглустат (Завеска, Actelion Pharmaceuticals Ltd, Швейцария). Это единственный препарат, разрешенный для применения при болезни НП-С. Миглустат — небольшая

молекула (иминосахар), которая конкурентно ингибирует фермент глюкозилцерамид синтетазу, катализирующую первый этап синтеза гликофинголипидов [26–28]. Тем самым он подавляет накопление нейротоксичных ганглиозидов GM2 и GM3, лактозилцерамида и глюкозилцерамида. В странах Евросоюза (ЕС), США и некоторых других миглустат применяют для лечения больных с легкой или среднетяжелой формами болезни Гоше 1-го типа, которым не показана заместительная терапия ферментами [26–28]. Миглустат зарегистрирован для лечения болезни НП-С в 2006 г. в странах ЕС, в 2008 г. — в США. В январе 2009 г. Комиссия ЕС расширила показания к применению миглуста: лечение прогрессирующих неврологических проявлений НП-С у взрослых и детей [2].

Поскольку время начала специфической и адекватной симптоматической терапии имеет решающее значение для прогноза при болезни НП-С, важно как можно раньше выявить болезнь — установить диагноз. Данная проблема побудила группу исследователей во главе с проф. F.A. Wijburg к созданию алгоритма диагностики болезни НП-С [29].

Ученые поставили перед собой следующие цели:

- 1) разработать прогностический инструмент «Индекс подозрения болезни НП-С» и валидировать специфичность и чувствительность показателей на основании анализа историй болезней пациентов;
- 2) разработать балльную шкалу оценки симптомов и их комбинаций для оценки вероятности диагноза болезни НП-С;
- 3) разработать простой инструмент, который мог бы позволить врачам различных специальностей, не знакомым с проблемой болезни НП-С:
  - понимать основные симптомы и проявления;
  - предположить у пациента болезнь НП-С как возможный диагноз.

В рамках данного исследования все симптомы болезни НП-С были разделены на три основные категории: висцеральные, неврологические и психиатрические. Ретроспективный анализ данных 216 пациентов, направленных на обследование с подозрением на болезнь НП-С в 7 центров Европы и Австралии, позволил оценить диагностическую важность каждого отдельного симптома и их совокупности. По результатам статистического анализа, симптомы внутри каждой категории были разделены на 5 групп по степени вероятности болезни НП-С: от наиболее вероятных (40 баллов/пункт), таких как вертикальный супрануклеарный паралич взора и геластическая катаплексия, до маловероятных или дополнительных (1 балл/пункт), таких как гипотония, судороги и миоклонус. К примеру, атаксия встречается примерно у 80% пациентов с болезнью Ниманна–Пика тип С [1], как симптом в данном алгоритме оценена в 10 баллов (средний индекс вероятности). Подобный симптом может встречаться при многих других наследственных болезнях, то есть специфичность его невысока. В то же время необъяснимая изолированная спленомегалия, встречающаяся примерно в 50% случаев болезни НП-С [20], является высокоспецифичным симптомом этой патологии (20 баллов).

В разделе «висцеральные симптомы» учитываются также данные анамнеза. Несмотря на возможность полного разрешения в течение первого года жизни затяжной желтухи, гепатоспленомегалии (в случае их наличия у пациентов в периоде новорожденности), эти симптомы являются важными для постановки диагноза.

В ходе разработки диагностического алгоритма была проведена оценка взаимосвязи симптомов. Наличие у пациента одновременно симптомов из категорий «неврологические» и «висцеральные» повышает прогностический балл НП-С на 40, как и сочетание висцеральных и психиатрических симптомов. Сочетание неврологических и психиатрических симптомов оценено в 20 баллов. Дополнительно оценивается семейный риск: 40 баллов — при наличии родных братьев/сестер или родителей с болезнью Ниманна–Пика тип С, 20 баллов — двоюродных братьев/сестер с данной патологией. Суммарная оценка, или прогностический балл, позволяет врачу разработать тактику дальнейшего ведения пациента:

- <40 баллов — диагноз болезни НП-С маловероятен;
- 40–69 баллов — необходимо дальнейшее наблюдение, консультация в специализированном Центре для проведения дифференциальной диагностики;
- ≥ 70 баллов — высокая вероятность болезни НП-С, необходимо срочно направить пациента в специализированный Центр для диагностики.

#### Пример. Пациент Б., 8 лет

У ребенка с 5-летнего возраста отмечаются жалобы на шаткость походки, нарушение координации. В 7 лет присоединились гиперкинезы рук и непроизвольные подергивания лицевой мускулатуры, затруднение речи, снижение когнитивных функций в виде трудностей при запоминании новой информации, выполнении заданий, утраты ранее приобретенных навыков. Ранний анамнез — без особенностей.

При неврологическом обследовании у пациента выявлены атаксия, дизартрия, дистония, снижение когнитивных функций.

Нейровизуализирующие обследования патологии не выявили.

Для исключения системных проявлений пациенту проведено ультразвуковое исследование внутренних органов: выявлена изолированная спленомегалия (пальпаторного увеличения печени не отмечалось).

Оценка пациента по шкале «Индекс вероятности НП-С».

*Висцеральные проявления:* изолированная спленомегалия (20 баллов).

*Неврологические проявления:* атаксия (10 баллов), дизартрия (10), дистония (10).

*Психиатрические проявления:* снижение когнитивных функций (20 баллов).

*Сочетание категорий «висцеральные» и «неврологические» проявления — 40 баллов.*

*Сочетание категорий «висцеральные» и «психиатрические» проявления — 40 баллов.*

*Сочетание категорий «психиатрические» и «неврологические» проявления — 20 баллов.*

**Прогностический балл — 170.**

Данному пациенту требуется немедленное обследование на НПС.

Раннее направление пациента на обследование и постановка диагноза болезни НПС способны помочь пациенту как можно раньше получить доступ к патогенетическому лечению и специализированной медицинской помощи. Детей с подозрением на болезнь Ниманна–Пика тип С мож-

но направить на обследование для уточнения диагноза в Научный центр здоровья детей РАМН (Отделение восстановительного лечения детей с заболеваниями нервной системы НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН; **Адрес:** Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, **тел.:** +7 (499) 134-01-69), а также в Медико-генетический научный центр РАМН.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Vanier M.T., Millat G. Niemann–Pick disease type C // *Clin. Genet.* — 2003; 64: 269–281.
2. Wraith J., Baumgartner M., Bembi B. Рекомендации по диагностике и лечению болезни Ниманна–Пика типа С // *Педиатрическая фармакология.* — 2010; 7 (1): 16–24.
3. URL: <http://www.esgld.org/> (European Study Group on Lysosomal Diseases — ESGLD).
4. URL: <http://www.hgmd.cf.ac.uk> HGMD (Human Gene Mutation Database, Cardiff).
5. Vanier M.T. Prenatal diagnosis of Niemann–Pick diseases types A, B and C // *Prenat. Diagn.* — 2002; 22: 630–632.
6. Millat G., Bailo N., Molinero S. et al. Niemann–Pick C disease: use of denaturing high performance liquid chromatography for the detection of NPC1 and NPC2 genetic variations and impact on management of patients and families // *Mol. Genet. Metab.* — 2005; 86: 220–232.
7. Subramanian K., Balch W.E. NPC1/NPC2 function as a tag team duo to mobilize cholesterol // *Proc. Natl. Acad. Sci.* — 2008; 105: 15223–15224.
8. Sleat D.E., Wiseman J.A., El-Banna M. et al. Genetic evidence for nonredundant functional cooperativity between NPC1 and NPC2 in lipid transport // *Proc. Natl. Acad. Sci.* — 2004; 101: 5886–5891.
9. Fernandez-Valero E., Ballart A., Itturiaga C. et al. Identification of 25 new mutations in 40 unrelated Spanish Niemann–Pick type C patients: genotype-phenotype correlations // *Clin. Genet.* — 2005; 68: 245–254.
10. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Букина Т.М. и др. Болезнь Ниманна–Пика тип С: Клинические примеры // *Педиатрическая фармакология.* — 2010; 7 (5): 48–53.
11. Scriver C.R. et al. *The Metabolic and molecular bases of inherited diseases* (McGraw-Hill). — New York, 2005.
12. Imrie J., Dasgupta S., Besley G.T. et al. The natural history of Niemann–Pick disease type C in the UK // *J. Inher. Metab. Dis.* — 2007; 30: 51–59.
13. Kelly D.A., Portmann B., Mowat A.P. et al. Niemann–Pick disease type C: diagnosis and outcome in children, with particular reference to liver disease // *J. Pediatr.* — 1993; 123: 242–247.
14. Solomon D., Winkelman A.C., Zee D.S. et al. Niemann–Pick type C disease in two affected sisters: ocular motor recordings and brainstem neuropathology // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2005; 1039: 436–445.
15. Zafeiriou D.I., Triantafyllou P., Gombakis N.P. et al. Niemann–Pick type C disease associated with peripheral neuropathy // *Pediatr. Neurol.* — 2003; 29: 242–244.
16. Patterson M.C., Vanier M.T., Suzuki K. et al. *The Metabolic and molecular bases of inherited disease* (McGraw-Hill). — New York, 2001. — P. 3611–3633.
17. Sevin M., Lesca G., Baumann N. et al. The adult form of Niemann–Pick disease type C // *Brain.* — 2007; 130: 120–133.
18. Bauer P., Boettcher T., Meyer W.P. et al. Niemann–Pick type C disease (NP-C) is a considerable diagnosis in juvenile and adult-onset psychiatric disorders. — Annual Meeting of the American Society of Human Genetics (ASH-G), Philadelphia, USA, 2008.
19. Argoff C.E., Comly M.E., Blanchette-Mackie J. et al. Type C Niemann–Pick disease: cellular uncoupling of cholesterol homeostasis is linked to the severity of disruption in the intracellular transport of exogenously derived cholesterol // *Biochim. Biophys. Acta.* — 1991; 1096: 319–327.
20. Vanier M.T., Rodriguez-Lafrasse C., Rousson R. et al. Type C Niemann–Pick disease: spectrum of phenotypic variation in disruption of intracellular LDL-derived cholesterol processing // *Biochim. Biophys. Acta.* — 1991; 1096: 328–337.
21. Strauss J.F., Liu P., Christenson L.K. et al. Sterols and intracellular vesicular trafficking: lessons from the study of NPC1 // *Steroids.* — 2002; 67: 947–951.
22. Vanier M.T., Millat G. Structure and function of the NPC2 protein // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2004; 1685: 14–21.
23. Paciorkowski A.R., Westwell M., Ounpuu S. et al. Motion analysis of a child with Niemann–Pick disease type C treated with miglustat // *Mov. Disord.* — 2008; 23: 124–128.
24. Руденская Г.Е., Захарова Е.Ю., Букина Т.М. и др. Болезнь Ниманна–Пика, тип С (ювенильный дистонический липидоз) // *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова.* — 2008; 5: 76–79.
25. Болезнь Ниманна–Пика тип С глазами матери, медицинской сестры, врача // *Педиатрическая фармакология.* — 2010; 7 (2): 149–150.
26. Butters T.D., Dwek R.A., Platt F.M. Inhibition of glycosphingolipid biosynthesis: application to lysosomal storage disorders // *Chem. Rev.* — 2000; 100: 4683–4696.
27. Wraith J.E., Vecchio D., Jacklin E. et al. Disease stability in patients with Niemann–Pick disease type C treated with miglustat, Lysosomal diseases network WORLD symposium 2009. — San Diego, California, USA, 2009.
28. Wraith J.E., Pineda M., Sedel F. et al. Miglustat in patients with Niemann–Pick Type C disease (NP-C): a multicentre retrospective survey. — Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, Philadelphia, USA, 2008.
29. Wijburg F.A. et al. NP-C disease, an autosomal recessive neurovisceral cellular lipidosis, is characterized by the inappropriate movement and partitioning of LDL-derived cholesterol // *Cell. Res.* — 2005; 255: 56–66.