



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

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

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

# 100 лет болезни Ниманна – Пика: что нового?

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

Адрес для переписки: Владимир Митрофанович Студеникин, studenikin@nczd.ru

*В статье рассматриваются этиология, патогенез, классификация, генетические и клинические особенности болезни Ниманна – Пика типов А, В и С, а также современные подходы к их диагностике и лечению. Особое внимание уделено препарату миглустат (Завеска®) в терапии болезни Ниманна – Пика типа С у детей.*

**Ключевые слова:** болезнь Ниманна – Пика, лизосомальные болезни, болезни накопления липидов, сфингомиелиназа, миглустат, Завеска

Среди лизосомальных (лизосомных) болезней особого внимания заслуживает болезнь Ниманна – Пика (БНП), относящаяся к подгруппе сфинголипидозов. При сфинголипидозах липиды аккумулируются в различных органах: головном и костном мозге, печени, селезенке, легких, вызывая их повреждение [1].

БНП – это группа наследственно детерминированных (генетических) метаболических заболеваний, при которых сфингомиелин и дру-

гие фосфолипиды накапливаются в лизосомах [2].

## Экскурс в историю

Впервые состояние, соответствующее БНП типа А, описал А. Ниманн (A. Nimann) в 1914 г., а в 1920–1930-х гг. Л. Пик (L. Pick) опубликовал данные о патологоанатомических изменениях различных органов при БНП [3, 4].

В 1946 г. W.S. Alexander сообщил о случае БНП с кальцификацией надпочечников [5]. В 1954 г. R.D. Terry и соавт. описа-

ли БНП типа Е (взрослый липидоз, напоминающий БНП) [6].

В 1961 г. А.С. Crocker предложил подразделять БНП на четыре типа: А, В, С и D.

В 1966 г. R.O. Brady и соавт. обнаружили в тканях пациентов с БНП типа А глубокую недостаточность сфингомиелиназы. Впоследствии аналогичные данные были получены при БНП типа В, что позволило рассматривать БНП типов С и D как отдельные нозологические формы [7]. С тех пор БНП типа С считается болезнью накопления не сфингомиелина, а холестерина (нарушение транспорта клеточных липидов) [8]. Позднее E.L. Schneider и соавт. (1978) сообщили о БНП типа F (дебют в детском возрасте, отсутствие неврологических нарушений, сниженная активность и термоллабильность сфингомиелиназы) [9]. В настоящее время БНП типов D, E и F не рассматривается.

## Распространенность

БНП относится к редким заболеваниям. Распространенность



БНП типов А и В (суммарно) в общей популяции составляет примерно один случай на 250 тыс. населения. Исключение – еврейско-ашкенази (выходцы из Восточной Европы), среди которых БНП типа А встречается чаще: один случай на 40 тыс. (по другим данным – один случай на 100 тыс.) [1, 2, 10, 11].

Распространенность БНП типа С – один случай на 120–150 тыс. населения, то есть встречается чаще, чем БНП типов А и В [1, 2, 10, 11].

### Типы БНП и генетические мутации при каждом типе

В настоящее время принято выделять три типа БНП – А, В и С. Типы А и В ассоциированы с мутациями гена кислой лизосомальной сфингомиелиназы (SMPD1), а тип С – с мутациями генов NPC1 и NPC2, кодирующих белок клеточной мембраны или растворимый белок-переносчик лизосом, ответственные за транспорт холестерина и липидов в клетках [1, 11].

Таким образом, при БНП типа С отсутствует первичный дефект катаболизирующих ферментов. Данный тип заболевания в свою очередь подразделяется на подтипы С1 (95% случаев) и С2 (5%) [1, 2, 10, 11].

Ранее (классификация БНП 1961 г.) рассматривался и тип D. Однако в ходе углубленных генетических исследований выяснилось, что БНП типа D вызывается тем же геном, что и БНП типа С (NPC1).

Для всех типов БНП характерен аутосомно-рецессивный тип наследования, то есть для развития заболевания требуется, чтобы обе аллели специфического гена были повреждены. Обычно родители таких пациентов являются носителями болезни (у них обнаруживаются патологические изменения только одной аллели, при этом выработка кислой сфингомиелиназы не нарушается) [10].

При БНП типа А (классический инфантильный тип) недостаточность кислой сфингомиелиназы обусловлена миссенсией мутацией [1].

В 2013 г. Н. Galehdari и соавт. обнаружили новую однонуклеотидную делецию в гене SMPD1, вызвавшую БНП типа А у ребенка из Ирана [12].

В 2012 г. R. Hua и соавт. описали две новые мутации SMPD1 (V36A вследствие с. 107T>C в экзоне 1, N522S вследствие с. 1565 A>G в экзоне 6) у двух пациентов из Китая с БНП типа В [13]. Эта нефатальная миссенсией мутация приводит к 20%-ному снижению лизосомальной кислой сфингомиелиназы (в условиях *in vitro*) и сопровождается гепатоспленомегалией без неврологических проявлений [13].

R. Osaki и соавт. в 2013 г. представили данные о полиморфизме гена, подобного гену, обуславливающему БНП типа С1, в японской популяции [14].

В базе данных OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man – Менделеевское наследование у человека) БНП типа А соответствует #257200 (генетический локус 11p15.4), типа В – #607616 (локус 11p15.4), типа С1 – #257220 (локус 18q11.2), типа С2 – \*601015 (локус 14q24.3).

### Этиопатогенез

Кислая сфингомиелиназа – лизосомальный фермент, кодируемый геном, локализованным на хромосоме 11. Дефицит кислой сфингомиелиназы сопровождается накоплением сфингомиелина (церамидный фосфолипид) и других липидов в моноцитарно-макрофагальной системе [1].

Отложение и накопление сфингомиелина в центральной нервной системе вызывает дегенеративный процесс при БНП типа А. Аккумуляция сфингомиелина при БНП типа В приводит к патологии висцеральных органов, включая легкие [1, 2].

Основными биохимическими дефектами при БНП типа С являются нарушение транспорта холестерина и его недостаточная эстерификация, что способствует накоплению сфингомиелина и холестерина в лизосомах, а также вторичное парциальное снижение активности кислой сфингомиелиназы [1, 2, 10, 11]. По мнению ряда

исследователей, важным патогенетическим механизмом при БНП типа С является окислительный стресс [15].

### Общие проявления

При БНП страдают те органы, в которых наиболее интенсивно аккумулируется сфингомиелин [1, 2, 10, 11]. При поражении разных систем организма имеют место определенные изменения:

- ✓ нервная система: атаксия, дизартрия, дисфагия, дисфункция базальных ганглиев (аномалии позы, положения конечностей, туловища, лицевой мимики), поражение коры головного мозга (судороги, когнитивные дисфункции, деменция), поражение ствола головного мозга (надъядерный паралич взора), диссомнии (инверсия сна, сонливость, бессонница). Геластическая катаплексия (неожиданная слабость или падение, провоцируемые сильными эмоциями, особенно смехом) встречается редко;
- ✓ пищеварительная система: снижение аппетита, вздутие живота, абдоминальные боли, гепатомегалия;
- ✓ кроветворная система: спленомегалия, тромбоцитопения;
- ✓ костная система: истончение костной пластинки, деформация бедренной кости (по типу соха vara), формирование крупных полостей в костном мозге и т.д.;
- ✓ дыхательная система: частые острые респираторные заболевания [1, 2, 10, 11].

### Особенности проявлений БНП различных типов

БНП типа А (инфантильная или классическая форма) протекает наиболее тяжело. Именно для этого типа заболевания характерно прогрессирующее поражение нервной системы. Первые признаки болезни (обычно гепато- и спленомегалия) проявляются на первом году жизни (чаще в шестимесячном возрасте). В периоде новорожденности они неочевидны. Может отмечаться лишь затяжной характер

недиагностируемая



физиологической (конъюгационной) желтухи. Помимо гепатоспленомегалии у детей выявляется умеренное увеличение лимфатических узлов. В психомоторном развитии пациентов сначала отмечается задержка, затем явный регресс. При этом все более очевидными становятся двигательные нарушения, достигающие до спастического паралича, и отставание в психическом развитии, препятствующее адекватной коммуникации с окружающим миром [1, 2, 10, 11].

К.N. Vukuntaraju и соавт. (2012) описали БНП типа А с проявлениями в виде одностороннего тремора [16].

БНП типа А стремительно прогрессирует, и пациенты умирают, иногда не достигнув раннего детского возраста (до 85% больных не доживают до 18 месяцев).

Считается, что признаки поражения легких при БНП типа А более типичны для пациентов, достигших зрелого возраста. Тем не менее рентгенологические признаки заболевания в виде сетчатой перестройки легочного рисунка и/или очаговые тени низкой интенсивности могут обнаруживаться в грудном и раннем детском возрасте [1, 2, 10, 11].

БНП типа В (висцеральная или хроническая форма) характеризуется более умеренными проявлениями и дебютом в более старшем возрасте или по достижении совершеннолетия. Тип В не считается нейронопатической формой заболевания. Основные симптомы – гепатоспленомегалия, задержка физического и психомоторного развития, а также нарушения легочной функции (частые респираторные заболевания). Гепатомегалия может трансформироваться в цирроз печени, не исключена вероятность развития портальной гипертензии и асцита. В ряде случаев вторичный гиперспленизм требует проведения частичной или полной спленэктомии. Необходимо помнить, что спленэктомия способна индуцировать прогрессирование легочной патологии, а значит, усугублять тяжесть болезни [1, 2, 10, 11].

Снижение легочной диффузии, обусловленное у ряда пациентов альвеолярной инфильтрацией, становится очевидным в старшем детском возрасте или по достижении совершеннолетия. У некоторых пациентов к 15–20 годам возникают серьезные проблемы с дыханием (низкий уровень  $PO_2$ , диспноэ при нагрузке, бронхопневмония, формирование легочного сердца). При БНП типа В неврологические проявления сравнительно редки, хотя у некоторых пациентов встречаются такие патологические феномены, как макула с видом «красной вишневой косточки», периферическая нейропатия [1, 2, 10, 11].

Н. Pavlů-Pereira и соавт. (2005) предположили, что между невровисцеральной (тип А) и чисто висцеральной (тип В) формами БНП существует фенотипический континуум, а промежуточный тип болезни сочетает в себе клинические проявления БНП типов А и В [17]. БНП типа С может дебютировать в любом возрасте: известны случаи появления симптомов заболевания в грудном возрасте, в различные периоды детства, а также по достижении совершеннолетия (0–55 лет). Тем не менее дебют заболевания обычно наблюдается в среднем (3–8 лет) и позднем (10–15 лет) детском возрасте. Классическими неврологическими проявлениями БНП типа С считаются вертикальный надъядерный паралич взора, дисфагия, дизартрия и атаксия. Кроме того, отмечается прогрессирующая когнитивная дисфункция, приводящая к развитию деменции. Аккумуляция липидов в печени и селезенке приводит к развитию гепатоспленомегалии, более выраженной в раннем детском возрасте. У новорожденных может отмечаться холестаза. Клинические проявления подтипов С1 и С2 практически не различаются [1, 2, 10, 11].

Как правило, на протяжении первых лет жизни дети с БНП типа С развиваются нормально, но в дальнейшем у них появляются признаки прогрессиру-

ющего нейродегенеративного процесса [1].

М. Stampfer и соавт. (2013) считают когнитивный дефицит и координаторные нарушения ранними индикаторами БНП типа С [18].

М.С. Patterson и соавт. (2013), основываясь на данных международных регистров пациентов, дали подробную характеристику БНП типа С [19].

### Диагностика

Сегодня существует множество лабораторных тестов, позволяющих выявить БНП в различных клинических ситуациях [1, 2, 10]. Так, разработан метод антенатального определения активности кислой сфингомиелиназы в культуре амниоцитов, а также в ворсинках хориона. Еще один доступный метод диагностики заболевания – молекулярный анализ ДНК в фетальных клетках. При БНП типа С (С1 и С2) определяют мутантные гены в пуповинной крови плода.

К диагностическим признакам БНП типа А, помимо снижения активности сфингомиелиназы в лейкоцитах крови и культуре фибробластов кожи, относятся повышение активности печеночных ферментов и гиперлипидемия, а также наличие клеток Ниманна – Пика (пенистых клеток) в лейкоцитах периферической крови и биоптатах костного мозга. При выполнении электронной микроскопии в цитоплазме клеток Ниманна – Пика обнаруживают полиморфные мембранозные структуры (состоящие из гранулярных телец). По результатам анализа крови отмечается анемия умеренной выраженности и тромбоцитопения, магнитно-резонансной томографии (МРТ) – снижение общей массы мозга, атрофия белого вещества больших полушарий, умеренная вентрикуломегалия, признаки демиелинизации в затылочных долях. В отдельных случаях у пациентов при выполнении электромиографии регистрируют снижение скорости проведения импульса по периферическим нервам [1, 2, 10, 11].



При БНП типа В наблюдаются лабораторно-инструментальные изменения, аналогичные описанным выше, а рентгенологическое исследование органов грудной клетки позволяет выявить в легких множественные очаги инфильтрации. Окончательный диагноз БНП типа В ставят после обнаружения в костном мозге специфических клеток Ниманна – Пика. Последние также характерны для БНП типа С [1, 2, 10, 11].

Традиционные методы диагностики БНП типа С включают гистопатологический анализ аспирата костного мозга, исследование биоптата печени и кожи, флуоресцентную и электронную микроскопию, а также исследование эстерификации холестерина. В последнее время все чаще для скрининга используется тест на определение оксистерола в плазме крови. Данный метаболит является продуктом окисления холестерина и специфичным маркером БНП типа С. Как указывают К. МакКау Bounford и Р. Gissen (2014), новые методы диагностики с использованием масс-спектрологии для определения продуктов метаболизма холестерина в ближайшем будущем станут рутинными тестами при БНП типа С [20].

При БНП типа С диагноз подтверждается в случае выявления характерной мутации или специфического окрашивания культуры фибробластов. В биоптатах различных локусов (печень, селезенка, костный мозг, почки, лимфатические узлы, легкие, гладкая мускулатура, миндалины) обнаруживаются пенистые клетки с липидными ШИК-положительными включениями. Электронная микроскопия позволяет выявить в нейронах концентрические пластинчатые тела, данные визуализации (МРТ головного мозга) – симметричную атрофию коры, мозжечка, гипоплазию мозолистого тела [1, 2, 10, 11].

В качестве диагностических биомаркеров БНП типа С1 С.V. Cluzeau и соавт. (2012) предложили использовать наличие двух белковых субстанций (галектин-3 и катепсин),

которые определяются в сыворотке крови [21].

В.П. Зыков (2007) среди изменений, отмеченных в ходе электроэнцефалограммы и характерных для БНП типов А и С, назвал задержку формирования биоэлектрической активности мозга, доминирование медленноволновой активности дельта- и тета-диапазона частотой 1,5–3 Гц и 4–6 Гц амплитудой 120–200 мкВ, редукцию альфа-ритма, регистрацию острых волн, пиков и локальных или генерализованных эпилептических комплексов, пик-волну частотой 1,5–3 Гц [2].

М.С. Patterson и соавт. (2012) отметили, что показатели рутинных лабораторных тестов, включая стандартный метаболический скрининг, биохимический анализ крови и исследование несвязанного билирубина, у пациентов с БНП типа С обычно не отклоняются от нормы. В то же время у таких больных отмечается снижение в плазме холестерина низкой и высокой плотности и повышение уровня триглицеридов. Авторы предположили, что уровень холестерина высокой плотности обратно коррелирует с тяжестью биохимического фенотипа [22].

Широкое распространение получила диагностическая шкала вероятности БНП типа С (шкала Вибурга). Индекс менее 40 баллов предполагает малую вероятность заболевания, от 40 до 69 баллов – вероятность заболевания, а выше 70 баллов – высокую вероятность [8, 23].

### Прогноз при БНП

К сожалению, прогноз при БНП типа А неблагоприятный. Летальный исход наступает в возрасте трех-четырёх лет, нередко – на первом году жизни [24].

БНП типа В характеризуется более благоприятным прогнозом, поздними сроками манифестации и хроническим течением в отсутствие неврологической симптоматики, меньшей степенью гепатоспленомегалии [24].

При БНП типа С без специфической терапии прогноз неблагоприятный: пациенты умирают преждевременно, чаще между 10 и 25 годами [24].

### Лечение

Специфическая терапия БНП типа А пока не разработана, проводится только симптоматическая [1, 2, 10, 11]. Трансплантация костного мозга, как и ортотопическая трансплантация печени, при этом типе неэффективна [25].

При БНП типа В у совершеннолетних пациентов врачебная тактика направлена на снижение уровня холестерина до нормальных значений (применяются статины). В ряде случаев пациентам требуется трансплантация костного мозга [1, 2, 10, 11].

Попытки трансплантации амниоцитов с терапевтической целью оказались безуспешными. Имеются единичные сообщения о трансплантации солидных органов [1]. Недавно в США были завершены исследования фазы I по заместительной энзимотерапии БНП типа В. Запланированы дальнейшие исследования ее эффективности [1]. До недавнего времени методов лечения БНП типа С не существовало. Однако с появлением препарата миглустат ситуация изменилась. В январе 2009 г. фармакологическая компания Actelion Pharmaceuticals (Швейцария) сообщила, что миглустат (Завеска®) получил одобрение в странах Европейского союза для лечения прогрессирующих неврологических проявлений у детей и взрослых с БНП типа С. В том же году препарат, производимый Altas Pharma Services (Великобритания), был зарегистрирован в качестве лекарственного средства в России (№ ЛСР-008892/09, 2009-11-05).

Препарат Завеска®, являющийся ингибитором глюкозилцерамидсинтазы, предназначен для лечения лизосомальных болезней накопления (включая болезнь Гоше типа 1, БНП типа С и др.). Детям от четырех до 11 лет доза препарата подбирается исходя из площади поверхности тела (> 1,25 м<sup>2</sup> – 200 мг три раза в день, > 0,88–1,25 м<sup>2</sup> – 200 мг два раза в день, > 0,73–0,88 м<sup>2</sup> – 100 мг три раза в день, > 0,47–0,73 м<sup>2</sup> – 100 мг два раза в день, ≤ 0,47 м<sup>2</sup> – 100 мг один раз в день), пациентам старше 12 лет – 200 мг три раза в день.

недидиа



В ходе рандомизированного контролируемого исследования была доказана эффективность миглустага в лечении БНП типа С. У пациентов, принимавших миглустат, отмечались улучшение неврологической симптоматики и замедление/стабилизация заболевания [26].

В. Heron и соавт. (2012) представили данные о применении препарата миглустат при БНП типа С у французской когорты детей (20 пациентов с ранней инфантильной, поздней инфантильной и ювенильной формами дебюта болезни), указав, что лечение способно улучшить или стабилизировать неврологические проявления

заболевания при всех формах дебюта [27].

В последние годы появился еще один метод терапии БНП типа С – препарат 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина (парентеральная форма) [28]. В настоящее время этот метод проходит фазу клинических испытаний [29].

Н. Ripalia и соавт. (2011) [30], а также Р. Helquist и соавт. (2013) [31] предположили, что ингибиторы гистон-деацетилаз (например, вориностат – препарат для лечения кожной Т-клеточной лимфомы) могут применяться в паллиативном лечении БНП типа С (для замедления прогрессирования заболевания и сниже-

ния аккумуляции холестерина в фибробластах).

### Заключение

За 100 лет, прошедших с момента первого описания БНП, появились новые методы диагностики и лечения этой группы заболеваний. В России выработан мультидисциплинарный подход к ведению пациентов с БНП, о чем свидетельствуют многочисленные публикации [32–42]. И самое главное – появился современный способ фармакологического лечения БНП типа С (препарат миглустат), что коренным образом меняет прогноз и улучшает качество жизни пациентов. ✪

### Литература

1. McGovern M.M., Desnick R.J. Lipidoses (Lysosomal Storage Diseases) // R.M. Kliegman, B.F. Stanton, N.F. Schor et al. Nelson Textbook of Pediatrics. 19<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2011.
2. Зыков В.П. Диагностика и лечение наследственных заболеваний нервной системы у детей: руководство для врачей. М.: Триада-Х, 2007.
3. Niemann A. Ein unbekanntes krankheitsbild // Jahrbuch für kinderheilkunde. Berlin: Neue Folge, 1914.
4. Pick L. Der morbus gaucher und die ihm ähnlichen krankheiten (die lipoidzellige splenohepatomegalie typus Niemann und die diabetische lipoidzellenhupoplasie der milz) // Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde. 1926. Vol. 29. P. 519–627.
5. Alexander W.S. Niemann-Pick disease; report of a case showing calcification in the adrenal glands // N. Z. Med. J. 1946. Vol. 45. P. 43–45.
6. Terry R.D., Sperry W.M., Brodoff B. Adult lipodosis resembling Niemann-Pick's disease // Adult lipodosis resembling Niemann-Pick's disease // Am. J. Pathol. 1954. Vol. 30. № 2. P. 263–285.
7. Brady R.O., Kanfer J.N., Mock M.B., Fredrickson D.S. The metabolism of sphingomyelin. II. Evidence of an enzymatic deficiency in Niemann-Pick disease // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1966. Vol. 55. № 2. P. 366–369.
8. Vanier M.T. Niemann-Pick disease type C // Orphanet J. Rare Dis. 2010. Vol. 5. № 16.
9. Schneider E.L., Pentchev P.G., Hibbert S.R. A new form of Niemann-Pick disease characterised by temperature-labile sphingomyelinase // J. Med. Genet. 1978. Vol. 15. № 5. P. 370–374.
10. Семячкина А.Н., Николаева Е.А., Новиков П.В. Болезни накопления и болезни клеточных органелл // П.В. Новиков. Врожденные и наследственные заболевания. М.: Династия. 2007.
11. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Петрухин А.С. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков. Диагностика и подходы к лечению. М.: Литтерра, 2011.
12. Galehdari H., Tangestani R., Ghasemian S. New single nucleotide deletion in the SMPD1 gene causes Niemann-Pick disease type A in a child from Southwest Iran: a case report // Iran J. Pediatr. 2013. Vol. 23. № 2. P. 233–236.
13. Hua R., Wu H., Cui Z. et al. A novel SMPD1 mutation in two Chinese sibling patients with type B Niemann-Pick disease // Chin. Med. J. (Engl.). 2012. Vol. 125. № 8. P. 1511–1512.
14. Osaki R., Imaeda H., Takahashi K. et al. Polymorphisms of the Niemann-Pick C1-like 1 gene in a Japanese population // Biomed. Rep. 2013. Vol. 1. № 1. P. 156–160.
15. Vázquez M.C., Balboa E., Alvarez A.R., Zanlugo S. Oxidative stress: a pathogenic mechanism for Niemann-Pick type C disease // Oxid. Med. Cell. Longev. 2012.
16. Vykuntaraju K.N., Lokanatha H., Shivananda. Niemann-Pick disease type A presenting as unilateral tremors // Indian Pediatr. 2012. Vol. 49. № 11. P. 919–920.
17. Pavlů-Pereira H., Asfaw B., Poupctova H. et al. Acid sphingomyelinase deficiency. Phenotype variability with prevalence of intermediate phenotype in a series of twenty-five Czech and Slovak patients. A multi-approach study // J. Inher. Metab. Dis. 2005. Vol. 28. № 2. P. 203–227.
18. Stampfer M., Theiss S., Amraoui Y. et al. Niemann-Pick disease type C clinical database: cognitive and coordination deficits are early disease indicators // Orphanet J. Rare Dis. 2013. Vol. 8. № 35.
19. Patterson M.C., Mengel E., Wijburg F.A. et al. Disease and patient characteristics in NP-C patients: findings from an international disease registry // Orphanet J. Rare Dis. 2013. Vol. 8. № 12.
20. McKay Bounford K., Gissen P. Genetic and laboratory diagnostic approach in Niemann Pick disease type C // J. Neurol. 2014. Vol. 261. Suppl. 2. P. S569–S575.
21. Cluzeau C.V., Watkins-Chow D.E., Fu R. et al. Microarray expression analysis and identification of serum biomarkers for Niemann-Pick disease, type C1 // Hum. Mol. Genet. 2012. Vol. 21. № 16. P. 3632–3646.



22. Patterson M.C., Hendrikcz C.J., Walterfang M. et al. Recommendations for the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C: an update // *Mol. Genet. Metab.* 2012. Vol. 106. № 3. P. 330–344.
23. Ключников С.А. Алгоритм диагностики болезни Ниманна-Пика, тип С // *Нервные болезни.* 2012. № 4. С. 8–12.
24. Болезнь Ниманна-Пика (Niemann-Pick disease) // *Атлас редких болезней / под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой.* М.: ПедиатрЪ, 2013.
25. Mendes M.S., Portela F.X., Reis R.C. et al. Liver transplantation in a patient with Niemann-Pick disease and pulmonary involvement // *J. Bras. Pneumol.* 2012. Vol. 38. № 2. P. 269–271.
26. Patterson M.C., Vecchio D., Prady H. et al. Miglustat for treatment of Niemann-Pick C disease: a randomised controlled study // *Lancet Neurol.* 2007. Vol. 6. № 9. P. 765–772.
27. Héron B., Valayannopoulos V., Baruteau J. et al. Miglustat therapy in the French cohort of paediatric patients with Niemann-Pick disease type C // *Orphanet J. Rare Dis.* 2012. Vol. 7. P. 36.
28. Peake K.B., Vance J.E. Normalization of cholesterol homeostasis by 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin in neurons and glia from Niemann-Pick C1 (NPC1)-deficient mice // *J. Biol. Chem.* 2012. Vol. 287. № 12. P. 9290–9298.
29. Liu B. Therapeutic potential of cyclodextrins in the treatment of Niemann-Pick type C disease // *Clin. Lipidol.* 2012. Vol. 7. № 3. P. 289–301.
30. Pipalia N.H., Cosner C.C., Huang A. et al. Histone deacetylase inhibitor treatment dramatically reduces cholesterol accumulation in Niemann-Pick type C1 mutant human fibroblasts // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011. Vol. 108. № 14. P. 5620–5625.
31. Helquist P., Maxfield F.R., Wiech N.L. et al. Treatment of Niemann-Pick type C disease by histone deacetylase inhibitors // *Neurotherapeutics.* 2013. Vol. 10. № 4. P. 688–697.
32. Семячкина А.Н., Букина Т.М., Курбатов М.Б. и др. Болезнь Ниманна-Пика типа А у детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2008. № 4. С. 52–57.
33. Руденская Г.Е., Захарова Е.Ю., Букина Т.М. и др. Болезнь Ниманна-Пика, тип С (ювенильный дистонический липидоз) // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2008. № 5. С. 76–79.
34. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Букина Т.М. и др. Болезнь Ниманна-Пика тип С. Клинические примеры // *Педиатрическая фармакология.* 2010. Т. 7. № 5. С. 48–53.
35. Высоцкая Л.М., О-Жи-Хо Е.А., Мазурина Е.М. Болезнь Ниманна-Пика тип С глазами матери, медицинской сестры, врача // *Педиатрическая фармакология.* 2010. Т. 7. № 2. С. 149–150.
36. Намазова-Баранова Л.С., Высоцкая Л.М., Мамедъяров А.М. и др. Болезни Ниманна-Пика тип С – путь к эффективной терапии через своевременную диагностику // *Педиатрическая фармакология.* 2011. Т. 8. № 6. С. 114–118.
37. Руденская Г.Е., Букина Т.М., Захарова Е.Ю. Болезнь Ниманна-Пика, тип С: взрослая форма с преобладанием психических расстройств // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2011. № 7. С. 71–75.
38. Захарова Е.Ю., Михайлова С.В., Прошлякова Т.Ю., Руденская Г.Е. Клинико-генетические особенности болезни Ниманна-Пика, тип С // *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2012. № 12. С. 60–65.
39. Кузенкова Л.М., Намазова-Баранова Л.С., Геворкян А.К. и др. Рекомендации по диагностике и тактике ведения болезни Ниманна-Пика тип С // *Педиатрическая фармакология.* 2012. Т. 9. № 6. С. 61–70.
40. Ключников С.А., Смирнов О.Р., Захарова Е.Ю. Случай болезни Ниманна-Пика типа С // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2013. № 4. С. 43–48.
41. Намазова-Баранова Л.С. Комментарий к статье «Рекомендации по диагностике и лечению болезни Ниманна-Пика типа С» // *Педиатрическая фармакология.* 2010. Т. 7. № 1. С. 16–24.
42. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Ниманна – Пика тип С. М., 2013.

педиатрия

### 100 Years of Niemann-Pick Disease: What's New?

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

<sup>1</sup> Scientific Center of Children's Health under the Russian Academy of Medical Sciences

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

<sup>3</sup> Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov

Contact person: Vladimir Mitrofanovich Studenikin, studenikin@nczd.ru

The article focuses on etiology, pathogenesis, classification, genetic and clinical peculiarities of Niemann-Pick disease types A, B and C, as well as contemporary approaches to its diagnostics and treatment. Special attention is attributed to miglustat (Zavesca®) drug in therapy for Niemann-Pick type C disease in pediatric patients.

**Key words:** Niemann-Pick disease, lysosomal diseases, lipid storage disorders, sphingomyelinase, miglustat, Zavesca