

**Министерство здравоохранения Российской Федерации**

**Клинические рекомендации  
по диагностике и лечению  
болезни Ниманна-Пика, тип С**

**Москва -2015**

**Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Ниманна-Пика, тип С составлены коллективом авторов: д.м.н., проф. С.И. Куцев, д.м.н., проф.Е.Ю.Захарова, ФГНБУ Медико-генетический научный центр РАМН., д.м.н., проф. П.В.Новиков, д.м.н. А.Н.Семячкина, д.м.н. В.Ю.Воинова, ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии» Минздрава России, д.м.н. проф. Иллариошкин С.Н., к.м.н. Ключников С.А. ФГБНУ "Научный центр неврологии", д.м.н. Михайлова С.В. ФГБУ "Российская детская клиническая больница" Минздрава РФ, д.м.н., проф. Дегтярева А.В., ФГБУ НЦ Акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова МЗ РФ, к.м.н. Ахадова Л.Я., НПЦ ДПН г. Москвы.**

Утверждены на "VII съезде Российского общества медицинских генетиков", г. Санкт-Петербург, 19 -22 мая 2015 года.

Утверждены на заседании НП "Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движения", Москва, 6.03.2015

Оглавление	Стр.
1. Методология.....	3
2.Определение, принципы диагностики у детей и взрослых.....	4
2.1.Клинические признаки и симптомы, характерные для НП-С.....	4
2.1.1. Неврологические проявления	
2.1.2. Когнитивные нарушения	
2.1.3. Психиатрические признаки	
2.1.4. Системные симптомы	
2.1.5.Клинические проявления в зависимости от возраста манифестации	
2.2.Анамнез.....	9
2.3.Селективный скрининг.....	10
3. Дифференциальный диагноз НП-С.....	13
4. Инструментальные и лабораторные методы диагностики НП-С.....	14
5.Лечение НП-С.....	15
5.1.Симптоматическое лечение.....	16
5.2.Патогенетическая (специфическая) терапия заболевания.....	18
5.3. Практические рекомендации по диетотерапии для больных с НПС.....	22
6. Мониторинг заболевания.....	24
6.1.Объективное обследование	
6.1.1. Неврологическое обследование .....	24
6.1.2. Висцеральные проявления.....	25
6.1.3 Нейровизуализация.....	25
6.2 Стандартный видеопротокोल для клинической оценки двигательных функций.....	25
7.Диспансерное наблюдение пациентов с НП-С и периодичность повторных обследований.....	26
8. Прогноз, профилактика и пренатальная диагностика НП-С.....	26
9. Список литературы.....	26

**Клинические рекомендации рассмотрены на VII съезде Российского общества медицинских генетиков в Санкт Петербурге (19-23 мая 2015 г.) и утверждены председателем РОМГ, академиком РАН Е.К. Гинтером.**

**Клинические рекомендации рассмотрены на заседании профильной комиссии Министерства здравоохранения Российской Федерации по медицинской генетике 20 мая 2014 г. и утверждены главным внештатным специалистом по медицинской генетике Минздрава России С.И.Куцевым.**

# Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Ниманна-Пика, тип С (НП-С) у детей и взрослых

## 1. Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

Поиск в электронных базах данных PubMed и Medline.

Данные клинические рекомендации подготовлены на основании международных клинических рекомендаций о диагностике и тактике ведения болезни Ниманна-Пика типа С (Niemann-Pick type C), разработанных группой экспертов по болезни Ниманна-Пика, тип С, а также обзора публикаций клинических исследований.

Методы использованные для оценки качества и силы доказательств:

Консенсус экспертов

Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл.1).

**Таблица 1.** Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций.

Сила рекомендаций	Описание значимости
A	Сильная (обязательные)
B	Средняя (рекомендуемые)
C	Слабая (возможные)

**Таблица 2.** Рейтинговая схема для оценки класса (уровня) доказательств.

Классы (уровни) доказательств	Описание
Класс I (уровень A)	Большие двойные слепые плацебоконтролируемые исследования, а также данные, полученные при мета-анализе нескольких рандомизированных контролируемых исследований
Класс II (уровень B)	Небольшие рандомизированные и контролируемые исследования, при которых статистические данные построены на небольшом числе больных
Класс III (уровень C)	Нерандомизированные клинические исследования на ограниченном количестве пациентов
Класс IV (уровень D)	Выработка консенсуса группой экспертов по определённой проблеме

## 2. Определение, принципы диагностики

Код МКБ-10

## E75.2 - Другие сфинголипидозы

Болезнь Ниманна-Пика, тип С (НП-С) является редким наследственным мультисистемным заболеванием, вызываемым мутациями в генах *NPC1* (в 95% случаев) или *NPC2* (около 4% случаев), что ведет к нарушению внутриклеточного транспорта липидов и накоплению холестерина и гликофинголипидов в головном мозге и других тканях. Частота заболевания составляет 1:100000–1:120000 живых новорожденных. Среди характерных неврологических проявлений НП-С наблюдаются окуломоторные расстройства в виде нарушений саккад (СДГ) или вертикального надъядерного паралича взора (ВНПВ), мозжечковые нарушения (атаксия, дисметрия), дистония, дизартрия, дисфагия и геластическая катаплексия. Также у пациентов часто наблюдаются эпилептические судорожные приступы. Обычно начало неврологических проявлений приходится на детский возраст, хотя все большее количество случаев выявляется и диагностируется в зрелом возрасте, в связи с поздним проявлением неврологических и психиатрических симптомов. Распределение пациентов по возрасту манифестации неврологических проявлений (начало заболевания в раннем детском, позднем детском, ювенильном и подростковом/взрослом возрасте) может быть полезным для оценки течения заболевания и ответа на лечение. Первое международное руководство по клиническому ведению НП-С у детей и взрослых было опубликовано в 2009. В сентябре 2012 были опубликованы обновленные рекомендации, выработанные в ходе очередного совещания в Париже, Франция группой международных экспертов.

Отбор пациентов для диагностики осуществляется на основании селективного скрининга – выделение группы пациентов, имеющих характерные для данного заболевания клинические симптомы (висцеральные, неврологические, психиатрические) для проведения дальнейшего лабораторного тестирования.

При наличии соответствующей клинической картины диагноз подтверждается биохимическими и молекулярно-генетическими методами.

### **2.1 Клинические признаки и симптомы, характерные для НП-С**

НП-С является мультисистемным заболеванием; клинические проявления, которые указывают на возможный диагноз НП-С, включают в себя висцеральные, неврологические и психиатрические симптомы.

В настоящее время приняты следующие формы НП-С, основанные на возрасте манифестации неврологических проявлений заболевания: перинатальная (начало в возрасте <3 месяцев), ранняя младенческая (в возрасте от 3 месяцев до 2 лет), поздняя младенческая (в возрасте 2 до 6 лет), ювенильная (в возрасте 6-15 лет) и подростковая/взрослая (в возрасте старше 15 лет).

Часто наблюдается различное клиническое течение НП-С у сибсов, несмотря на тождественность генотипа и биохимического фенотипа. Пациенты, родившиеся с тяжелой перинатальной формой, могут иметь сибсов с началом неврологических проявлений в детском или подростковом возрасте.

### 2.1.1 Неврологические проявления

Неврологические нарушения при НП-С часто развиваются постепенно, проявляясь такими неспецифическими симптомами, как снижение мышечного тонуса (центральная гипотония) или частые падения, неуклюжесть в случаях начала заболевания в старшем детском возрасте.

В случаях дебюта НП-С в раннем и позднем младенческом возрасте обычно возникает *задержка или прекращение развития функции речи с задержкой общего когнитивного и/или моторного развития* или без таковой.

Начиная с позднего младенческого возраста и старше, часто наблюдается один или несколько мозжечковых симптомов. К типичным неврологическим проявлениям НП-С относятся нарушение походки, мозжечковая атаксия, дистония, дисметрия, дисдиадохокинез, дизартрия и дисфагия, геластическая катаплексия, эпилептические припадки, нейросенсорная тугоухость.

*Мозжечковая атаксия* является частым проявлением в случаях манифестации заболевания во взрослом возрасте.

*Дистония* связана с поражением полосатого тела и часто проявляется фокальной дистонией, поражающей кисти и лицо. Генерализованная дистония может проявляться нарушением походки, патологическими позами. *Острый миоклонус* или *миоклонический тремор* могут развиваться в процессе прогрессирования заболевания или иногда возникать на ранних стадиях развития НП-С.

*Дисфагия* может появляться на ранних стадиях заболевания или развиваться позже и представляет серьезную проблему для клинического ведения больного, поскольку серьезно нарушает возможность самостоятельного питания на поздних стадиях заболевания, повышая риск аспирации и, вследствие этого, серьезных легочных инфекций. Дисфагия может начинаться с простого поперхивания или кашля при приеме пищи, обычно при употреблении жидкости.

*Окуломоторные нарушения* являются отличительным признаком НП-С, наблюдаясь у 81% пациентов по результатам крупномасштабного ретроспективного исследования, обычно начинаются в старшем младенческом возрасте с нарушения саккад. Нарушения саккад могут быть пропущены при клиническом осмотре, если не оцениваются самопроизвольные движения глазных яблок. Данный симптом выявляется практически у всех пациентов с НП-С при правильном обследовании, и реальная распространенность данного симптома, вероятно, недооценивается. Первоначально поражаются вертикальные движения глаз, затем присоединяются нарушения горизонтальных саккад. Изначально страдают только самопроизвольные саккадические движения, а медленные плавные следящие движения глаз могут быть нормальными. Со временем эти нарушения прогрессируют до полного *вертикального надъядерного паралича взора*, начинаясь с прогрессирующего уменьшения скорости саккадических движений (хотя время задержки саккадических движений остается нормальным), приводя к полному параличу саккадических движений глаз. Вестибулоокулярный рефлекс часто сохранен в течение длительного времени, подтверждая тот факт, что паралич взора является действительно надъядерным по своей природе.

*Катаплексия* является относительно специфичным и частым неврологическим признаком НП-С, наблюдаемым, в целом, более чем у половины пациентов. Она реже наблюдается у пациентов раннего детского возраста, чаще отмечаясь в случаях начала заболевания в позднем младенческом и юношеском возрасте. Катаплексия проявляется внезапной потерей мышечного тонуса в ногах или, иногда, в челюсти или шее и провоцируется эмоциями, например, смехом (геластическая катаплексия). Данный

признак легко пропускается и часто ошибочно интерпретируется как вторичные падения из-за атаксии или как атонические эпилептические приступы.

*Эпилептические приступы* реже наблюдаются у пациентов с началом заболевания в раннем младенческом или взрослом возрасте, чем в случаях с началом заболевания в позднем младенческом и юношеском возрасте. У пациентов с НП-С могут отмечаться любые типы эпилептических приступов (парциальные/фокальные, генерализованные, абсансы, миоклонические, тонико-клонические); приступы могут значительно отличаться по интенсивности и частоте.

*Нейросенсорная тугоухость* часто встречается на практике, но опубликованные сообщения по данному неврологическому проявлению НП-С немногочисленны.

*Периферическая нейропатия* является редким осложнением у пациентов с НП-С, которое может наблюдаться при младенческих формах. Она никогда не наблюдалась в случаях начала заболевания в юношеском или взрослом возрасте.

### **2.1.2 Когнитивные нарушения**

*Снижение когнитивных функций* наблюдается практически у всех пациентов с НП-С с дебютом заболевания в подростковом/взрослом возрасте, начиная с определенного момента развития заболевания, но редко распознается в детстве на ранних этапах развития НП-С.

У пациентов с началом заболевания в позднем младенческом и юношеском возрасте отмечали плохую школьную успеваемость и затруднения при обучении.

Когнитивные нарушения при НП-С, в основном, начинаются с лобно-подкорковых расстройств и характеризуются снижением исполнительной функции и словесной памяти, а также уменьшением скорости обработки информации.

При прогрессировании НП-С у пациентов отмечается более явное ухудшение когнитивных функций, ведущее во многих случаях к выраженной деменции с грубым дисрегуляторным синдромом и нарушением памяти.

### **2.1.3. Психиатрические проявления**

Пациенты с НП-С с началом заболевания в подростковом/взрослом возрасте часто дебютируют психическими проявлениями, также сообщалось о пациентах с манифестацией заболевания в юношеском возрасте с поведенческими отклонениями в анамнезе и другими симптомами, обращавшихся позже по поводу психических заболеваний.

У пациентов с началом заболевания в юношеском возрасте часто наблюдаются *проблемы поведения, нарушение обучения, расстройство экспрессивной речи, синдром дефицита внимания с гиперактивностью.*

*Психоз* с шизофреноподобными проявлениями является частым симптомом у подростков/взрослых пациентов с НП-С, отмечается с частотой до 25% случаев. Клинические проявления часто неотличимы от шизофрении с типичными слуховыми галлюцинациями, бредовыми идеями, расстройством мышления и поведения, могут наблюдаться маркеры органического психоза, в том числе зрительные галлюцинации, нарушение когнитивных функций и резистентность к психотропной терапии.

Также может наблюдаться *кататония*, наиболее часто — у пациентов с началом заболевания в раннем возрасте. Она часто не поддается лечению и может считаться признаком органического психического заболевания.

Сообщалось о других серьезных психических проявлениях, включая *депрессию, биполярное и обсессивно-компульсивное расстройства.*

Взрослые в возрасте >30 лет чаще обращаются с *дисрегуляторным синдромом*, который характеризуется нарушениями торможения, планирования и организации, а также снижением критической самооценки и когнитивной гибкости, возникающих раньше развития нарушения памяти и других областей познания.

#### 2.1.4 Висцеральные проявления

Висцеральные симптомы НП-С включают в себя проявления со стороны печени, селезенки, легких и других органов .

Проявления болезни НП-С в неонатальном периоде отмечается в 45-65% случаев. Наиболее ранним клиническим проявлением, независимо от клинической формы заболевания, является синдром холестаза, но может отмечаться изолированная спленомегалия или гепатоспленомегалия. Также описаны случаи неиммунной водянки, асцита и гепатоспленомегалии плода. Считается патогномоничным сочетание холестаза со значительной степенью выраженности спленомегалии без признаков портальной гипертензии. В большинстве случаев признаки холестаза при этом заболевании самопроизвольно разрешаются к 6-8-му месяцу жизни, при этом увеличение печени и селезенки сохраняется еще длительное время. В 10% случаев при ранней манифестации НП-С наблюдается молниеносное течение с развитием печеночной недостаточности и летальным исходом в течение первого года жизни .

*Неонатальный холестаз, гепатоспленомегалия или изолированная спленомегалия* в анамнезе часто отмечаются у пациентов с началом заболевания в раннем и старшем детском возрасте.

У пациентов с началом заболевания в более старшем возрасте гепатоспленомегалия/изолированная спленомегалия является обычно бессимптомной и часто клинически не распознается, что требует, в случаях подозрения на НП-С, проведения ультразвукового исследования органов брюшной полости. По имеющимся данным приблизительно у 15% всех пациентов с НП-С и почти у половины пациентов с началом заболевания в подростковом/взрослом возрасте отсутствует увеличение размеров печени и селезенки. Однако эти данные не отражают истинную распространенность гепатоспленомегалии, поскольку ультразвуковое исследование органов брюшной полости проводилось не у всех пациентов.

В то время как спленомегалия практически всегда наблюдается при НП-С, гепатомегалия реже наблюдается у взрослых. У пациентов с нейродегенеративными или психическими нарушениями наличие изолированной спленомегалии при отсутствии признаков портальной гипертензии и заболевания печени в значительной мере позволяет предполагать наличие НП-С.

*Инфильтраты в легких* пенистыми клетками, как правило, наблюдается исключительно у пациентов с ранним началом заболевания или у пациентов с мутациями в гене NPC2.

Висцеральные проявления, при их наличии, всегда предшествуют неврологическим симптомам. Более того, возраст начала манифестации висцеральных симптомов не связан с возрастом начала неврологических проявлений; неврологические симптомы могут появиться через много лет или даже десятилетий после появления висцеральных симптомов.



Таблица 2  
Клинические проявления в зависимости от возраста манифестации

Возраст	Форма	Клинические проявления
< 3 мес	Перинатальная	<ul style="list-style-type: none"> <li>• неиммунная водянка плода</li> <li>• асцит плода</li> <li>• гепатоспленомегалия плода</li> <li>• внутрипеченочный холестаз</li> <li>• гепатоспленомегалия</li> <li>• мышечная гипотония</li> <li>• задержка психомоторного развития</li> <li>• инфильтраты в легких</li> </ul>
От 3 месяцев до 2 лет	Ранняя младенческая	<ul style="list-style-type: none"> <li>• гепатоспленомегалия</li> <li>• задержка психомоторного развития</li> <li>• мышечная гипотония</li> <li>• прогрессирующие мозжечковые расстройства (атаксия)</li> <li>• бульбарный и псевдобульбарный синдромы (дизартрия, дисфагия)</li> </ul>
От 2 до 6 лет	Поздняя младенческая	<ul style="list-style-type: none"> <li>• гепатоспленомегалия</li> <li>• утрата ранее приобретенных психомоторных навыков</li> <li>• мышечная гипотония</li> <li>• прогрессирующие мозжечковые расстройства (атаксия)</li> <li>• бульбарный и псевдобульбарный синдромы (дизартрия, дисфагия)</li> <li>• эпилептические приступы</li> <li>• вертикальный паралич взора (у детей старше 3 лет)</li> </ul>
От 6 до 15	Юношеская (классическая)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• гепатоспленомегалия</li> <li>• утрата ранее приобретенных навыков</li> <li>• прогрессирующие мозжечковые расстройства (атаксия)</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• бульбарный и псевдобульбарный синдромы (дизартрия, дисфагия)</li> <li>• эпилептические приступы</li> <li>• экстрапирамидные нарушения (гиперкинезы, мышечные дистонии, брадикинезия)</li> <li>• вертикальный надъядерный паралич взора</li> <li>• геластическая катаплексия</li> </ul>
Старше 15 лет	Взрослая	<ul style="list-style-type: none"> <li>• спленомегалия/гепатоспленомегалия</li> <li>• утрата ранее приобретенных навыков</li> <li>• когнитивные нарушения</li> <li>• психиатрические симптомы (психозы, депрессии, шизофреноподобные состояния)</li> <li>• прогрессирующие мозжечковые расстройства (атаксия, дизартрия, дисфагия)</li> <li>• эпилептические приступы</li> <li>• экстрапирамидные нарушения (гиперкинезы, мышечные дистонии)</li> <li>• вертикальный надъядерный паралич взора</li> <li>• геластическая катаплексия</li> </ul>

## 2.2. Анамнез

Симптомы НП-С могут развиваться в разные возрастные периоды. Сбор анамнеза может помочь врачу выявить ранние проявления НП-С. В неонатальном периоде у пациентов с НП-С может отмечаться затяжная желтуха, холестаза и гепатоспленомегалия, которые могут разрешаться с возрастом. В дальнейшем такие

пациенты могут манифестировать неврологическими или психиатрическими симптомами.

В семье могут наблюдаться случаи мертворождения, внутриутробной гибели плода от неустановленных причин.

До развития выраженных неврологических проявлений на начальных этапах заболевания отмечаются неуклюжесть и частые падения по причине глазодвигательных нарушений.

### 2.3.Селективный скрининг

Клинические симптомы НП-С могут быть крайне разнообразны и неспецифичны. Врачи разных специальностей сталкиваются с необходимостью исключения данного заболевания. Селективный скрининг основан на сочетании характерных клинических симптомов. Для повышения эффективности дифференциальной диагностики и проведения селективного скрининга международной группой экспертов по НП-С была разработана балльная Шкала оценки вероятности данного заболевания.

#### 2.3.1 Шкала вероятности НП-С

Шкала вероятности НП-С является полезным инструментом, разработанным с целью улучшения диагностики болезни Ниманна-Пика типа С ([www.NPC-SI.ru](http://www.NPC-SI.ru)) международной группой экспертов, может применяться в широкой клинической практике для проведения селективного скрининга.

Данная Шкала включает в себя балльную оценку висцеральных, неврологических и психиатрических признаков и симптомов, которые являются специфичными для НП-С, для расчета балла прогностического риска для НП-С, принимаются также во внимание семейный анамнез и совокупность симптомов из разных категорий (Таблица 3).

Чувствительность и специфичность данного инструмента для прогноза наличия НП-С оценивались в ретроспективном исследовании: проанализированы 71 история болезни пациентов с подтвержденными случаями НП-С, 65 историй болезни пациентов с подозрением на НП-С, но негативным филиппин тестом и 80 контрольных случаев (не подозревалась НП-С, но присутствовал хотя бы один специфичный для НП-С симптом) в Европе и Австралии.

Данная Шкала вероятности не имеет диагностической ценности у детей до 4 лет.

Таблица 3  
Шкала вероятности НП-С

<b>Риск/Категория</b>	<b>Висцеральные симптомы</b>	<b>Неврологические симптомы</b>		<b>Психиатрические симптомы</b>	
<i>Очень высокий 40 баллов/пункт</i>		Вертикальный надъядерный паралич взора			
		Геластическая катаплексия			
<i>Высокий 20 баллов/пункт</i>	Холестаз или длительная необъяснимая			Снижение когнитивных	

	желтуха новорожденных			функций или ранняя деменция
	Изолированная необъяснимая спленомегалия (в анамнезе±в наст. время) с или без гепатомегалии			
<i>Средний</i> 10 баллов/пункт		Атаксия, неуклюжесть или частые падения		Симптомы психоза
		Дизартрия или дисфагия		
		Дистония		
<i>Низкий</i> 5 баллов/пункт		Прогрессирующая мышечная спастичность		Резистентность к терапии психиатрических симптомов
				Другие психиатрические симптомы
<i>Дополнительно</i> 1 балл/пункт	Водянка плода	Гипотония		Деструктивное или агрессивное поведение в детском и подростковом возрасте
	Сибсы с водянкой плода	Задержка психо-моторного развития		
		Судороги (парциальные или генерализованные)		
		Миоклонус		
<b>Сумма по категориям</b>				
<b>Комбинация категорий</b>	Висцеральные+ психиатрические 40 баллов	Висцеральные+ неврологические 40 баллов		Неврологические+ психиатрические 20 баллов
<b>Семейный анамнез</b>	Риск 1 степени: Родители или сибсы с НПС 40 баллов	Риск 2 степени: Двоюродные братья/сестры 10 баллов		
<b>Прогностический балл</b>				
<b>Интерпретация результатов</b>				
$\geq 70$			Необходимо направить пациента в специализированную лабораторию для тестирования	
40 - 69			Необходимо дальнейшее наблюдения:	

	<p>рекомендовано  проконсультироваться со  специалистом  метаболического центра  для исключения других  болезней накопления,  провести дополнительное  обследование</p>
<40	Низкая вероятность НП-С

### 3. Дифференциальный диагноз

Частые висцеральные симптомы НП-С (неонатальная желтуха, изолированная спленомегалия или гепатомегалия) и неврологические признаки (например, утрата или задержка развития двигательных навыков, мозжечковые симптомы) возникают при некоторых других врожденных нарушениях обмена веществ, включая синдром *Зандхоффа*, *болезнь Гоше типа 2,3*, *болезнь Ниманна-Пика, тип А и В*, *болезнь Тея-Сакса*, *недостаточность кислой липазы*.

У новорожденных и детей грудного возраста с висцеральными симптомами болезни Ниманна-Пика, тип С дифференциальный диагноз проводится с обширной группой других заболеваний, проявляющихся синдромом холестаза и, в том числе билиарной атрезией и метаболическими нарушениями: галактоземией, дефицитом а-1-антитрипсина, тирозинемией, цитрулинемией 2 типа, прогрессирующим семейным внутрипеченочным холестазом 3 типа, митохондриальными нарушениями, синдромом Алажилль и др.

При *болезни Вильсона* и некоторых других болезнях накопления металлов, цирроз печени также может ассоциироваться с поздно возникающей нейродегенерацией.

В подростковом или юношеском возрасте пациенты с НП-С часто манифестируют симптомами *психоза*, *биполярным расстройством*, *депрессией*, *атипичными шизофреноподобными расстройствами* и/или другими психиатрическими симптомами, включая синдром дефицита внимания, проявлениями, похожими на синдром *Аспергера* и *дисрегуляторный синдром*.

Снижение когнитивных способностей, атаксия, двигательные нарушения и вертикальный надъядерный паралич зрения могут наблюдаться у пациентов с начинающимися во взрослом возрасте нейродегенеративными нарушениями, такими как *болезнь Гентингтона*, *синдром Герстманна-Штреусслера-Шейнкера* или *прогрессирующий надъядерный паралич*. Однако первые два заболевания имеют аутосомно-доминантный путь наследования, а прогрессирующий надъядерный паралич обычно начинается на пятом-седьмом десятке жизни. Ни одно из этих нарушений не ассоциировано с увеличением внутренних органов.

## 4. Инструментальные и лабораторные методы диагностики

### 4.1. Нейровизуализация

В некоторых случаях данные по нейровизуализации головного мозга могут помочь в определении наличия или прогрессирования неврологических расстройств при НП-С, а также мониторинге ответа на лечение.

*Магнитнорезонансная томография (МРТ)* у пациентов с НП-С с поздним началом неврологических расстройств часто выявляет церебральную и/или мозжечковую атрофию, а также гиперинтенсивность белого вещества головного мозга в режимах T2 и FLAIR у пациентов с началом заболевания в раннем детском возрасте. К другим областям головного мозга, которые преимущественно поражаются по данным нейровизуализации, относятся гиппокамп, таламус и полосатое тело. Кроме того, часто наблюдается истончение мозолистого тела и некоторое уменьшение области среднего мозга на срединном сагиттальном срезе.

*МРТ спектроскопия (H-MRSI)* применяется в настоящее время для диагностики и мониторинга некоторых других врожденных нарушений обмена веществ с научной целью. Для диагностики НП-С в клинической практике данная методика не получила широкого распространения.

#### **4.2. Ультразвуковое исследование (УЗИ) внутренних органов**

УЗИ внутренних органов должно проводиться всем пациентам с подозрением на НП-С для выявления сплено/гепатоспленомегалии.

#### **4.3. Хитотриозидаза**

Активность фермента хитотриозидазы в плазме крови повышается при некоторых лизосомных болезнях накопления и, в том числе, у пациентов с болезнью НП-С. Так, при болезни Гоше – она превышает норму в 10-20 раз, при НП-С повышение активности не столь значительно, но высокая активность хитотриозидазы у пациента с изолированной гепатоспленомегалией и каким-либо неврологическим симптомом, описанным в Разделе 2, является важным критерием вероятности НП-С. Нормальная активность фермента не исключает наличие заболевания, кроме того, у 10% населения в Европейских странах присутствуют мутации в гене самой хитотриозидазы, что, не вызывая клинических последствий, является причиной ее крайне низкой активности. Это следует учитывать при проведении биохимического тестирования.

#### **4.4 Продукты окисления холестерина**

Повышение уровня продуктов окисления холестерина (холестан-3,5,6-триола и 7-кетостерола) у животных и людей с мутациями в генах NPC1 и NPC2, по данным публикаций, является чувствительным и специфическим маркером для скрининга НП-С. Уровень данных метаболитов не повышается у пациентов с другими нейродегенеративными заболеваниями. Определить эти соединения можно с помощью метода газовой хроматографии масс-спектрометрии (ГХ-МС) или высокоэффективной жидкостной хроматографии тандемной масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС/МС). Последний метод является предпочтительным, поскольку позволяет определять эти соединения в небольшом количестве биологического материала и не требует длительной пробоподготовки, как при ГХ-МС.

Определение уровня холестан-3,5,6-триола и 7-кетостерола рекомендовано для проведения первичного селективного скрининга на НП-С. В лабораториях, проводящих

обследование, должны быть установлены собственные референсные значения данных метаболитов. Также необходимо отметить, что нарушение требований к хранению и транспортировке образцов является причиной ложно положительных результатов.

#### **4.5. Неспецифические лабораторные анализы**

В течение первых месяцев может отмечаться повышение биохимических маркеров холестаза: билирубина за счет прямой фракции, холестерина, триглицеридов, ГГТ и ЩФ, синдром цитолиза (повышение АЛТ и АСТ). В редких случаях при развитии печеночной недостаточности характерно снижение в крови показателей, отражающих синтетическую функцию печени: альбумина, фибриногена, ПТИ или ПТВ, ХЭ, холестерина и др.

В более старшем возрасте лабораторные изменения могут отсутствовать или наблюдается умеренное повышение трансаминаз (АЛТ, АСТ), триглицеридов, снижение ЛПНП и ЛПВП.

В любом возрасте может наблюдаться развитие тромбоцитопении, что обусловлено гиперспленизмом.

#### **4.6. Гистологическое исследование**

*Световая микроскопия* может определить характерные пенистые клетки в различных тканях, но данные изменения не являются специфическими для болезни Ниманна-Пика, тип С.

*Биопсия костного мозга.* При возможности проведения данного анализа, аспирация костного мозга может выявить пенистые клетки. Следует помнить, что инфильтрация костного мозга пенистыми клетками коррелирует со степенью тяжести заболевания и может быть минимальной у пациентов на ранних этапах заболевания. Множественные плашки костного мозга требуются для исключения ошибки отбора пробы; в первую очередь следует проводить менее инвазивные процедуры.

#### **4.7. Цитохимический анализ**

Доказательство нарушенного внутриклеточного транспорта холестерина путем *окраски филипином* в культуре фибробластов из биопсии кожи пациента остается ключевым диагностическим тестом для НП-С в ряде стран. При окрашивании культуры клеток фибробластов в 80-85% случаев НП-С наблюдаются интенсивные флюоресцирующие области, сконцентрированные вокруг ядра клетки, которые соответствуют накоплению неэстерифицированного холестерина. В большинстве других случаев с «вариантным биохимическим фенотипом» наблюдается менее выраженное, более вариабельное накопление холестерина. Это исследование проводится только в небольшом числе специализированных лабораторий. В России данный метод не используется, для подтверждения диагноза применяется генетическое тестирование.

#### **4.8. Генетическое тестирование**

Болезнь НПС обусловлена мутациями генов *NPC1* и *NPC2*. 95% случаев связаны с мутациями гена *NPC1* (локус 18q11–q12), около 4% случаев — с мутациями гена *NPC2* (локус 14q24), примерно в 1% случаев молекулярно-генетический дефект идентифицировать не удается.

Гены *NPC1* и *NPC2* кодируют белки, отвечающие за транспорт холестерина и липидов внутри клетки. *NPC1* относится к семейству генов, кодирующих мембранно-связанные стеролчувствительные белки. Белок *NPC2* — внутрилизосомный переносчик/транспортер холестерина. В гене *NPC1* описано более 300 мутаций, около 60 различных полиморфных вариантов. Известно несколько относительно распространенных мутаций в гене *NPC1*, которые локализованы в 20–22 экзонах гена (р.Р1061Т, р.Р954Л и р.Р1007А), но, в большинстве случаев, требуется полное секвенирование кодирующих экзонов генов *NPC1* и *NPC2* для выявления мутаций. Информативность такого тестирования составляет около 94%.

Мультиплексная пробозависимая лигазная реакция с последующей амплификацией (MLPA) применяется для выявления крупных перестроек гена.

В ряде случаев существуют объективные трудности при интерпретации результатов молекулярно-генетического анализа и диагноз может быть установлен на основании совокупности клинических, биохимических и инструментальных данных.

Пациенты, у которых выявлена одна мутация в генах *NPC1* и *NPC2*, должны быть тщательно обследованы, и мнение о диагнозе или варианте носительства заболевания составляется коллегиально.

Определение мутаций (особенно для гена *NPC1*) может быть затруднительным и требовать комбинированных исследований ДНК и кДНК, а также определения последовательности промоторов и глубоких интронных областей, поскольку в этих областях могут находиться крупные перестройки, делеции и дупликации. Мультиплексная амплификация проб с помощью лигирования – MLPA – может быть полезной для определения этих участков [Sandu S., et al., 2009].

#### **4.9. Пренатальная диагностика и медико-генетическое консультирование**

Болезнь НПС наследуется по аутосомно-рецессивному типу, как и большинство наследственных болезней обмена веществ. Оба родителя являются носителями мутации, и риск рождения больного ребенка составляет 25% на каждую беременность. Этот риск является высоким, но современная медицина располагает возможностями пренатальной и преимплантационной диагностики. ДНК-диагностика является единственным надежным методом для тестирования на ранних сроках беременности (8–11 недель). Если диагноз был установлен биохимическими и гистохимическими методами, семье рекомендуется использование тех же методов для пренатальной диагностики. В случае подтверждения диагноза молекулярно-генетическим методом рекомендовано проведение молекулярно-генетических исследований. Необходимо направить семью на медико-генетическое консультирование, чтобы родители (и в ряде случаев сам пациент) знали о генетическом риске. Родители обязательно должны быть проинформированы как о возможностях пренатального обследования, так и о потенциальных осложнениях инвазивной диагностики.

#### **5. Лечение**



Прогрессирующие неврологические проявления при НП-С значительно влияют на качество жизни и самих пациентов, и людей, осуществляющих уход за больными (или их семей). Правильная, ранняя диагностика НП-С и соответствующее применение симптоматических и специфичных для заболевания методов лечения может серьезно улучшить качество жизни пациента и всех, кого коснулась эта проблема.

При отсутствии радикального лечения качество жизни является оправданной целью терапии при лечении НП-С, и может достигаться с помощью

- симптоматической терапии
- патогенетической терапии миглустратом

## **5.1. Симптоматическое лечение**

### **5.1.1. Неврологические нарушения**

#### **5.1.1.1. Эпилептические приступы**

После полной клинической оценки семиотики судорог и дополнительной верификации нейрофизиологических нарушений с помощью данных электроэнцефалографии (ЭЭГ) следует подобрать наиболее подходящий лекарственный препарат в соответствии с установленным типом судорог.

Дозу лекарственного препарата следует титровать до тех пор, пока не будет достигнуто прекращение судорожной активности или проявятся нежелательные эффекты. У пациентов с отсутствием судорог в течение продолжительного периода следует пересматривать схему лечения антиконвульсантами.

Если два или более лекарственных препарата, применяемых в соответствующих дозах в течение достаточного периода времени, являются неэффективными для предотвращения (контроля) судорожных приступов, дальнейшая вероятность достижения контроля становится низкой.

Пациенты, у которых развивается тяжелая эпилепсия, как правило, имеют худший прогноз и меньшую продолжительность жизни по сравнению с пациентами без судорожных приступов.

#### **5.1.1.2. Дисфагия**

Следует тщательно наблюдать за функцией глотания, в частности, у пациентов, которые относятся к группе риска по аспирации. В случае вторичной легочной патологии в результате аспирации показано назначение антибактериальной терапии. Вопрос об организации питания и/или лечении дисфагии должен быть решен как можно раньше, при этом рекомендованы следующие меры: более мягкая или густая пища, зондовое питание, наложение гастростомы (для того, чтобы обеспечить достаточное поступление жидкости и калорий).

#### **5.1.1.3. Слюнотечение**

Слюнотечение может быть неприятным проявлением заболевания для пациентов с НП-С. Для уменьшения объема секрета можно применять атропин перорально, инъекции ботулотоксина в околоушную или подчелюстную железу, гиосциновые пластыри или гликопиррония бромид.

#### **5.1.1.4. Нарушения сна**

Кроме катаплексии, может возникать нарколепсия, инверсия сна и/или синдром обструктивного апноэ во сне, которые можно лечить с помощью мелатонина или создания положительного давления в дыхательных путях.

### **5.1.2. Когнитивные нарушения**

После тщательной оценки по соответствующим нейрофизиологическим шкалам пациентам с когнитивными нарушениями должны быть обеспечены надлежащие средства поддержки.

В настоящее время отсутствует достоверное подтверждение того, что усиливающие когнитивную деятельность лекарственные препараты могут приостановить прогрессирование когнитивных нарушений.

### **5.1.3. Психиатрические симптомы**

Психоз часто поддается лечению антипсихотическими лекарственными препаратами, хотя у некоторых пациентов с НП-С наблюдается отсутствие ответа на лечение или даже парадоксальное ухудшение. Рекомендуется применение атипичных нейролептиков и регулярный неврологический мониторинг с целью минимизации прогрессирования любых сопутствующих экстрапирамидных проявлений.

Электрошоковая терапия (ЭШТ) успешно применяется у пациентов с кататонией.

Стабилизаторы настроения, такие как вальпроат натрия, являются эффективными препаратами для лечения биполярных аффективных расстройств, а депрессия, как правило, поддается лечению селективными ингибиторами обратного захвата серотонина.

Всем пациентам и их семьям после постановки диагноза должна быть обеспечена всяческая поддержка и психологическая подготовка как для больных с incurable заболеваниями.

### **5.1.4. Висцеральные проявления**

При развитии синдрома холестаза у новорожденных и детей раннего возраста проводится желчегонная терапия препаратом урсодезоксихолевой кислоты (Урсофальк, суспензия) в дозе 20-30 мг/кг/сут. Вскармливание осуществляется лечебными смесями с повышенным содержанием среднецепочечных триглицеридов (40-50%). С заместительной целью назначаются жирорастворимые витамины (А, Д, Е и К).

В случае развития печеночной недостаточности проведение трансплантации печени не целесообразно.

Желудочно-кишечные расстройства, такие как диарея, часто наблюдаются у пациентов с болезнью НП-С, получающих специфическую терапию препаратом миглустат. Лечение диареи проводится препаратами, угнетающими перистальтику кишечника, типа лоперамида. У пациентов со склонностью к запорам, проводятся программы для нормализации работы толстого кишечника.

Первичное поражение легких, прямо связанное с болезнью НП-С, наблюдается редко и может лечиться применением активных бронходилататоров и, в некоторых случаях, физиотерапевтическими процедурами для грудной клетки.

Таблица 4.

Симптоматическое лечение расстройств у больных с болезнью Ниманна-Пика тип С

<b>Клинические симптомы</b>	<b>Лечение</b>
Катаплексия	Трициклические антидепрессанты или стимуляторы ЦНС
Дистония и тремор	Холинолитические средства
Двигательные нарушения	Физиотерапия
Эпилептические приступы	Антиконвульсанты
Нарушения сна	Мелатонин или седативные препараты перед сном
Нарушения питания	Зондовое питание, гастростомия
Респираторные осложнения	Физиотерапия с бронходилататорами; антибиотикотерапия
Слюнотечение	Атропин перорально, инъекции ботулотоксина в околоушную или подчелюстную железу, гиосциновые пластыри или гликопиррония бромид
Кататония	Электрошоковая терапия
Психические нарушения	Вальпроат натрия для лечения биполярных аффективных расстройств, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина при депрессиях
Диарея	Диета, лоперамид

## 5.2. Специфическая терапия заболевания

Миглустат (N-бутил-деоксиноиримицин; NB-DNJ) является небольшой молекулой иминосахара, действующая как конкурентный ингибитор фермента, глюкозилцерамидсинтазы, который катализирует первый фиксированный этап синтеза гликофинголипидов (ГСЛ) .

Миглустат может проникать через гематоэнцефалический барьер, и было показано, что он уменьшает накопление ГСЛ в головном мозге, замедляет развитие неврологической симптоматики и удлиняет выживаемость при доклинических

исследованиях. Он может также непрямым образом регулировать внутриклеточный гомеостаз кальция, связанный с накоплением сфингозина – предполагаемым пусковым фактором в патогенезе НПС1 – путем влияния на концентрацию глюкозилцерамида.

Наблюдаемая безопасность и переносимость миглустата при НП-С приблизительно такая же, как при болезни Гоше 1 типа, и в целом сходна в популяции детей и взрослых/молодых пациентов. Наиболее часто отмечаемыми нежелательными явлениями была слабая или умеренная диарея, метеоризм, потеря веса и тремор.

Нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта и небольшая или умеренная потеря веса (в целом наблюдаемая у 50% пациентов) имели тенденцию к снижению со временем при непрерывной терапии и успешно контролировались.

Данные клинических исследований с применением миглустата обобщены в таблице 5

**Таблица 5**

Клинические исследования с применением миглустата при болезни Ниманна-Пика, типа С

Название исследования и авторы (публикации)	Дизайн исследования	Критерии оценки эффективности (безопасности)	Заключение	Уровень доказательности
<p><b>Клиническое исследование OGT918-007: Рандомизированное, контролируемое исследование по применению миглустата у взрослых и детей с болезнью Ниманна-Пика типа С</b></p> <p>Patterson MC, Vecchio D, Prady H, Abel L, Wraith JE. Miglustat for treatment of Niemann-Pick type C disease: a randomized controlled study. <i>Lancet Neurol</i> 2007;6(9):765-72; Wraith JE, Vecchio D, Jaklin E, Abel L, Chadha-Boreham H, Luzy C, Giorgino R, Patterson MC. Miglustat in adult and juvenile patients with Niemann-Pick disease type C: long-term data from a clinical trial. <i>Molec Gen</i> 2009</p>	<p>12 месячное рандомизированное, контролируемое исследование эффективности и переносимости препарата Завеска® (миголустат) у 29 взрослых и подростков (20 пациентов получали лечение препаратом миглустат, 9- находились на стандартной терапии). 29 взрослых больных, из которых 20 получали в течение 12 месяцев миглустат в дозе 200 мг три раза в день, а 9 человек получали стандартную терапию. В следующие 12 месяцев все больные принимали миглустат.</p> <p>Дети в возрасте 4-11 лет, препарат применяли в дозе, рассчитанной исходя из площади поверхности тела. Пациенты, завершившие 12 месячную фазу исследования, продолжили терапию и смогли продолжить</p>	<p>Первичная конечная точка эффективности - пик скорости горизонтальных сакадических движений глаз, HSEM-(alpha), оценивалась с помощью компьютеризированных методов. Вторичные конечные точки: HSEM-b (первичная максимальная скорость основной последовательности HSEM- наклон амплитуды), глотание, способность к передвижению и нейрофизиологический статус</p>	<p>Положительный эффект миглустата на неврологические проявления болезни Ниманна-Пика типа С у взрослых/подростков и детей был стабильным и сохранялся на протяжении терапии 24 месяца. Длительный прием миглустата обеспечивает терапевтическую пользу, что подтверждается стабилизацией основных параметров прогрессирования неврологических проявлений заболевания у большинства пациентов.</p>	<p>II B</p>

	участие в следующем 12 месячном открытом, неконтролируемом этапе исследования. 12 месячное, открытое, несравнительное, II фазы исследование применения препарата Завеска® у детей в возрасте 4-12 лет было проведено параллельно с рандомизированным исследованием у взрослых пациентов. Пациенты, так же как и в первом исследовании, продолжили терапию в 12 месячной открытой фазе.			
<p><b>Мультицентровое наблюдательное ретроспективное когортное исследование применения миглустата у пациентов с болезнью НП-С</b></p> <p>Pineda M, Wraith JE, Sedel F, Hwu WL, Rorhbach M, Bembi B, Walterfang M, Koronke GC, Marquardt T, Luzy C, Giorgino R, Patterson MC. Miglustat in patients with Niemann Pick disease Type C (NP-C): multicenter observational retrospective cohort study. Mol Gen Metab. 2009Nov;98(3):243-9</p>	Ретроспективное, наблюдательное когортное исследование у 66 пациентов, получавших лечение препаратом Завеска® (миглустат) вне клинических исследований в среднем в течение 1,5 лет. Участвовали 25 экспертных центров, проводилась оценка пациентов, наблюдавшихся в 2003-2008 гг. Оценка эффективности препарата Завеска® проводилась по шкале инвалидности НП-С	Оценка эффективности препарата Завеска® (миглустат) проводилась по шкале инвалидности НП-С, измерения проводились по 4 ключевым критериям неврологического ухудшения при НП-С: способность к самостоятельному передвижению, манипуляции руками (дистония/дисметрия), речь и глотание. Оценка производилась трижды (на момент постановки диагноза, на момент начала лечения, последний осмотр)	Стабилизация неврологических проявлений заболевания является наилучшей достижимой терапевтической целью у пациентов с НП-С, имеющих неврологические проявления, отражающие необратимую гибель/повреждение нейронов. Настоящее исследование демонстрирует, что миглустат может стабилизировать неврологические проявления заболевания у большинства пациентов, в частности у взрослых и подростков. Возраст на момент диагностики оказывал влияние на ответ на лечение, а клиническая польза (т.е. замедление прогрессирования заболевания) наблюдалась и у пациентов раннего возраста.	III C

Рекомендованная доза миглустата для взрослых пациентов и подростков с НП-С составляет 200 мг три раза в день. Доза у пациентов в возрасте 4-12 лет назначается, исходя из площади поверхности тела (Таблица 6)

**Таблица 6**

Рекомендованные дозы миглустата в зависимости от площади поверхности тела

Площадь поверхности тела (м <sup>2</sup> )	Рекомендованная доза
>1,25	200 мг три раза в день
>0,88–1,25	200 мг два раза в день
>0,73–0,88	100 мг три раза в день
>0,47–0,73	100 мг два раза в день
≤0,47	100 мг один раз в день

### 5.2.1. Цели лечения при применении миглустата при НП-С

В связи с нейродегенеративной природой НП-С *стабилизация заболевания или уменьшение степени прогрессирования заболевания* являются наиболее реалистичными целями, которые можно достигнуть при длительной специфической терапии заболевания.

Видимый положительный клинический результат у пациентов с НП-С может наблюдаться через 6 месяцев - 1 год. В случаях медленно прогрессирующих форм заболевания (например, у пациентов с началом заболевания во взрослом возрасте) эффекты от лечения могут наблюдаться через еще более длительный промежуток времени.

### 5.2.2. Показания для назначения терапии миглустатом

Всем пациентам с неврологическими, психическими или когнитивными нарушениями на момент постановки диагноза должна быть предложена терапия миглустатом, исходя из возможного улучшения или сохранения на постоянном уровне качества жизни.

До начала лечения миглустатом дети и молодые пациенты, страдающие холестатическими проявлениями на момент обращения, должны сначала получить лечение для коррекции висцеральных проявлений; миглустат не оказывает лечебного воздействия на симптомы холестаза.

Наличие подтвержденного диагноза НП-С не следует считать обязательной причиной для немедленного начала лечения миглустатом, поскольку неврологические, психические или когнитивные нарушения могут возникнуть длительное время спустя (или, в редких случаях, вообще не возникают).

Следует проводить регулярный мониторинг пациентов с диагнозом, установленным в результате скрининга сибсов или на основе висцеральных симптомов, на предмет

возникновения неврологических проявлений, и следует решить вопрос о назначении лечения при первых признаках начала неврологических расстройств.

Пациенты без неврологических проявлений не должны получать терапию миглустратом, поскольку симптомы у некоторых из них могут отсутствовать в течение значительного времени.

В случаях наличия тяжелых неврологических нарушений уже на момент постановки диагноза, в особенности у пациентов раннего возраста, существует меньшая вероятность того, что миглустрат принесет существенную терапевтическую пользу.

### **5.2.3. Прекращение лечения**

Следует регулярно проводить оценку терапевтических эффектов миглустрата в отношении неврологических проявлений (каждые 6 месяцев); повторная экспертиза относительно продолжения терапии должна проводиться ежегодно.

Воздействие на желудочно-кишечный тракт – главная проблема переносимости при применении миглустрата, — может эффективно корректироваться путем применения угнетающих перистальтику препаратов (например, лоперамида) и/или изменением диеты. Для некоторых пациентов может быть полезным временное уменьшение дозы.

Лечение следует прекратить в том случае, если несмотря на уменьшение дозы, изменение диеты или симптоматическое лечение, развиваются серьезные нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта.

Целесообразность продолжения лечения миглустратом пациентов с тяжелыми прогрессирующими нарушениями, приведшими к наступлению глубокой психо-неврологической инвалидизации, неочевидна и нуждается в дальнейшем обсуждении. Решение о внесении изменений или прекращении терапии миглустратом должны основываться на индивидуальных характеристиках пациента и приниматься совместно специалистом в области метаболических заболеваний, а также родителями и членами семьи.

## **5.3 Рекомендации по диетотерапии для больных с НПС**

При применении препарата миглустрат у больных с НПС могут наблюдаться диарея, боли в животе, метеоризм, связанные с блокированием фермента, расщепляющего ди- и олигосахариды. Для устранения или уменьшения выраженности диспептических расстройств таких, как диарея, тошнота, рвота, снижения веса, боли в животе при лечении данным препаратом, рекомендуется соблюдение диеты с пониженным содержанием дисахаридов и олигосахаров в первые недели начала терапии, с последующим с ее расширением за счет продуктов указанных в колонке «ОГРАНИЧИТЬ» (таблица 7). На первом этапе назначения субстрат редуцирующей терапии желателен назначение пробиотиков, которые снижают риск возникновения желудочно-кишечных проблем и улучшают работу кишечника. При длительной диарее и болях в животе показано назначение препарата лоперамид, при длительной абдоминальной боли - спазмолитическая терапия. Во время применения препарата

миглустат необходимо назначать дополнительно жирорастворимые витамины (А, D, Е и К) особенно в первые 3-6 месяцев терапии.

Назначение диеты проводят в три последовательных этапа:

1. Строгая диета с исключением дисахаридов;
2. Расширенная диета с постепенным введением продуктов питания, содержащих дисахариды;
3. Практически нормальная диета, за исключением продуктов питания, которые плохо переносятся.

Продолжительность каждого этапа варьируется от нескольких недель до нескольких месяцев. Соблюдение диеты позволяет снизить побочные эффекты препарата миглустат и обеспечивает достаточное поступление необходимых веществ и энергии для нормального функционирования организма.

Таблица 7.

Группы продуктов, которые следует исключить/ограничить/применять без ограничений в первые недели терапии препаратом миглустат

ИЗБЕГАТЬ	ОГРАНИЧИТЬ	БЕЗ ОГРАНИЧЕНИЙ
<i>Мучные изделия, крупы</i>		
Хлеб белый, выпечка, печенье	Хлеб черный, макароны	
Хлопья для завтрака с молоком	Хлопья без молока, кукуруза	
Рис, бобовые	Манка	Гречка
<i>Мясные/рыбные изделия, жиры</i>		
Колбасные изделия		Все виды натурального мяса, яйца
		Все растительные жиры
		Все виды натуральной рыбы, морепродукты, рыбные консервы в масле
<i>Молочные продукты</i>		
Молочные продукты (молоко, творог, йогурт), кроме отдельных сортов сыров	Молоко с содержанием лактозы менее 90%	Прессованный сыр
<i>Овощи/фрукты</i>		
Капуста, лук, огурцы	Картофель, свекла	Все свежие, замороженные овощи (кроме перечисленных в других разделах)



	Натуральные фруктовые соки, пюре	Несладкие фрукты
<i>Десерты, напитки</i>		
Десерты, сладости	орехи	Глюкоза, фруктоза, мед
Варенье, сиропы, сладкие соки, газированные напитки		Травяные чай с глюкозой, отвар шиповника

## 6. Мониторинг течения заболевания

### 6.1.Объективное обследование

Тщательное объективное обследование должно проводиться каждые 6-12 месяцев в специализированном центре, имеющем опыт наблюдения пациентов с метаболическими заболеваниями.

Если пациент может сотрудничать, рекомендуется проводить видеозапись клинического обследования согласно стандартизированному видео-протоколу (см. ниже). Это может помочь для оценки прогрессирования неврологических проявлений заболевания в динамике.

#### 6.1.1. Неврологическое обследование

Оценка окуломоторной функции должна проводиться согласно стандартному протоколу оценки, по крайней мере, один раз в год у пациентов с началом заболевания в детском возрасте для мониторинга прогрессирования заболевания.

Мониторинг глотания должен проводиться не реже, чем раз в год, у всех пациентов, но в особенности у пациентов с дисфагией. Функция глотания может оцениваться с помощью простого исследования глотания разных типов пищи с помощью видеорентгеноскопического исследования.

Двигательные функции оцениваются с помощью простого 10-метрового теста ходьбы или по стандартному индексу ходьбы Хаузера.

Для оценки когнитивных функций используются тесты MMSE (краткая шкала оценки психического статуса Фолштейн и Макхью), MoCA (Монреальская шкала оценки когнитивных функций), у детей — тест Равена (стандартные прогрессивные матрицы, цветные прогрессивные матрицы), тест Векслера, школьный тест освоенности мышления, школьный тест умственного развития, тест структуры интеллекта Айзенка; график нервно-психического развития младенца и малыша; шкала психомоторного развития по Гриффитс; экспресс-методика оценки состояния высших психических функций у детей по Л.С. Цветковой. У пациентов грудного и детского возраста могут использоваться шкалы развития.

У пациентов с поведенческими или психическими нарушениями, особенно с началом заболевания в ювенильном и подростковом/взрослом возрасте, нейропсихиатрическое обследование должно проводиться повторно не реже, чем раз в год.

Тип, интенсивность и частота судорожных приступов при их наличии должны быть тщательно задокументированы при каждом клиническом визите с ЭЭГ-верификацией.

#### 6.1.2. Висцеральные проявления

Хотя показано, что органомегалия не коррелирует с прогрессированием заболевания, ультразвуковое исследование органов брюшной полости должно проводиться ежегодно у пациентов с висцеральными проявлениями в анамнезе или с имеющейся на данный момент спленомегалией или гепатоспленомегалией.

### **6.1.3. Нейровизуализация**

Как уже отмечалось выше, данные по нейровизуализации головного мозга могут помочь в определении наличия или прогрессирования неврологических расстройств при НП-С, а также мониторинге ответа на лечение. Рекомендуется регулярно проводить МРТ-исследование головного мозга (не реже 1 раза в 2–3 года).

### **6.2.1 Стандартный видео протокол для клинической оценки двигательных функций**

- 1) Речь (30-45 с)
  - Произнесите фразу, например, «Привет, сегодня чудесный день» (3 раза)
- 2) Движения рук
  - Сжимание и разжимание кистей (5-10 раз каждой)
  - Противопоставления большого пальца поочередно с каждым пальцем
  - Пальценосовая проба с открытыми глазами (5–10 раз с каждой стороны)
- 3) Стояние и ходьба босиком
  - Стояние: стопы вместе (15 с)
  - Стояние: стопы одна за другой (15 с)
  - Ходьба + нормальный полуоборот (15 с)
  - Тандемная ходьба (стопы одна за другой) (15 с)
- 4) Письмо/рисование (доминантная рука)
  - Напишите фразу, например «Сегодня чудесный день». Для маленьких детей: сделайте рисунок или спираль
  - Скопируйте страницу
- 5) Движения глаз
  - Самопроизвольные движения глаз: вверх, вниз, вправо, влево (два цикла)
  - Слежение глазами (за пальцем): вверх, вниз, вправо, влево (два раза, оценка скорости)

Примечание: Пациенты младенческого возраста с небольшой вероятностью смогут выполнить некоторые тесты, упомянутые выше; видеозапись должна проводиться с согласия родителя или опекуна у пациентов детского возраста или с согласия пациента, если он/она является взрослым.

## **7. Диспансерное наблюдение пациентов**

Оценка течения заболевания и ответа на терапию проводится каждые 6-12 месяцев с проведения всех необходимых обследований. (Таблица 8.)

### **Таблица 8**

Периодичность повторных обследований пациентов с болезнью Ниманна -Пика типа С

<b>Параметры</b>	<b>Периодичность повторных обследований</b>
<i><b>Общие</b></i>	
Полное физикальное обследование, включая измерение роста, веса, окружности головы	Каждые 6 мес
<i><b>Неврологическое обследование</b></i>	
Оценка по шкале инвалидности НПС	Каждые 6 мес
Видеозапись основных двигательных функций	Каждые 6–12 мес
Видео–ЭЭГ мониторинг, по возможности, дневного или ночного сна	Каждые 6–12 мес
<i><b>Другие показатели</b></i>	
Оценка психоневрологического статуса	Каждые 6–12 мес
Аудиометрия, слуховые вызванные потенциалы	Каждые 6–12 мес
Зрительные вызванные потенциалы	Каждые 6–12 мес
Бинокулярная электроокулография (регистрация саккадических движений глаз)	Каждые 6–12 мес
<i><b>Лабораторные показатели</b></i>	
Биохимический анализ крови (АСТ, АЛТ, кальций общий)	Каждые 6–12 мес
Общий анализ крови	Каждые 12 мес
Исследование активности фермента хитотриозидазы плазмы крови (по возможности)	Каждые 12 мес
УЗИ органов брюшной полости	Каждые 12 мес
МРТ или КТ головного мозга	Каждые 12 мес

## **8. Прогноз**

Несмотря на наличие патогенетического лечения, прогноз при болезни Ниманна-Пика, тип С продолжает оставаться неблагоприятным. Характер прогрессирования заболевания и продолжительность жизни у пациентов с НП-С крайне вариабельны.

Своевременное назначение патогенетической терапии (субстратредуцирующая терапия) может улучшить прогноз пациентов.

## **9. Список основных литературных источников:**

1. С.А. Ключников. Болезнь Ниманна-Пика, тип С -лизосомная патология с нарушением внутриклеточного транспорта липидов. Нервные болезни; 1/2014; 4-14
2. С.В.Михайлова, Е.Ю. Захарова, Т.М. Букин, Д.А. Савина, С.В. Пилия, А.С. Петрухин. Болезнь Ниманна-Пика типа С. Клинические примеры. Педиатрическая фармакология; 2010/том 7/№5:48-53

3. С.В.Михайлова, Е.Ю. Захарова, А.С. Петрухин. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков диагностика и подходы к лечению. Издательство «Литтерра», 2011, С219-223
4. С.В. Михайлова, Е.Ю. Захарова, Е.Б. Губина, Д.А. Савин, Е.С. Ильина, С.В. Пиляя, Н.Л. Печатникова, А.А. Бологов, Болезнь Ниманна-Пика тип С: молекулярные механизмы патогенеза и подходы к лечению. Эффективная фармакотерапия. Педиатрия, спецвыпуск «Неврология» 2011;16-20
5. С.В.Михайлова, Е.Ю. Захарова, А.В. Дегтярева, Н.Л. Печатникова, В.С. Какаулина, Н.А. Полякова. Болезнь Ниманна-Пика типа С у детей. Медицинская генетика; 9/2013: 25-30
6. П.В. Новиков. Болезнь Ниманна-Пика типа С: диагностика, динамическое наблюдение и лечение больных в России. Эффективная фармакотерапия.42/2013: 68-72
7. Л.С. Намазова-Баранова. Комментарии к статье «Рекомендации по диагностике и лечению болезни Ниманна-Пика тип С». Педиатрическая фармакология 2010/том 7/№1:15-24
8. Г.Е. Руденская, Е.Ю. Захарова, Т.М. Букина, Э.Ю. Волкова, А.С. Козлов. Болезнь Ниманна-Пика, тип С(ювенильный дистонический липидоз). Журн.невр.психатр.им. С.С. Корсакова 2008;№5:76-79
9. Г.Е. Руденская, Т.М. Букина, Е.Ю. Захарова. Болезнь Ниманна-Пика, тип С: взрослая форма с преобладанием психических расстройств. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова; 7:2011, 71-75
10. Niemann–Pick disease type C: An update Marc C. Patterson a, Christian J. Hendriksz b, Mark Walterfang c, Frederic Sedel d, Marie T. Vanier e, Frits Wijburg f on behalf of the NP-C Guidelines Working Group; Mol Genet Metab. 2012 Jul;106(3):330-44.
11. Pineda M, Wraith JE, Sedel F, Hwu WL, Rorhbach M, Bembi B, Walterfang M, Koronke GC, Marquardt T, Luzy C, Giorgino R, Patterson MC. Miglustat in patients with Niemann Pick disease Type C (NP-C): multicenter observational retrospective cohort study. Mol Gen Metab. 2009Nov;98(3):243-92009
12. Wraith JE, Vecchio D, Jaklin E, Abel L, Chadha-Boreham H, Luzy C, Giorgino R, Patterson MC. Miglustat in adult and juvenile patients with Niemann-Pick disease type C: long –term data from a clinical trial. Molec Gen 2009
13. Patterson MC, Vecchio D, Prady H, Abel L, Wraith JE. Miglustat for treatment of Niemann-Pick type C disease: a randomized controlled study. Lancet Neurol 2007;6(9):765-72
14. Zavesca Clinical Overview. September 2005 Zervas M, Somers KL, Thrall MA, Walkley SU. Critical role for glycosphingolipids in Niemann-Pick disease type C. Curr Biol 2001; 11: 1283–7.
15. Pineda M et al./Clinical experience with miglustat therapy in pediatric patients with Niemann-Pick disease type C: A case series; Mol Gen Metab 99(2010)358-366
16. Sara Boenzi et al. A new simple and rapid LC–ESI-MS/MS method for quantification of plasma oxysterols as dimethylaminobutyrate esters. Its successful use for the diagnosis of Niemann–Pick type C disease; Clin Chim Acta (2014),
17. K. McKay Bounford, P. Gissen. Genetic and laboratory diagnostic approach in Niemann Pick disease type C; J Neurol (2014) 261 (Suppl 2):S569–S575
18. M.T. Vanier, G. Millat, Niemann–Pick disease type C, Clin. Genet. 64 (2003)269–281.
19. M.T. Vanier, Niemann–Pick disease type C, Orphanet. J. Rare Dis.. 5 (2010) 16.
20. D.A. Kelly, B. Portmann, A.P. Mowat, S. Sherlock, B.D. Lake, Niemann–Pick disease type C: diagnosis and outcome in children, with particular reference to liver disease, J. Pediatr. 123 (1993) 242–247.
21. J. Imrie, J.E. Wraith, Isolated splenomegaly as the presenting feature of Niemann–Pick disease type C, Arch. Dis. Child. 84 (2001) 427–429.

22. J. Imrie, S. Vijayaraghaven, C. Whitehouse, S. Harris, L. Heptinstall, H. Church, A. Cooper, G.T. Besley, J.E. Wraith, Niemann–Pick disease type C in adults, *J. Inherit. Metab. Dis.* 25 (2002) 491–500.
23. M. Sevin, G. Lesca, N. Baumann, G. Millat, O. Lyon-Caen, M.T. Vanier, F. Sedel, The adult form of Niemann–Pick disease type C, *Brain* 130 (2007) 120–133.
24. Champion H, Ramaswami U, Imrie J, Lachmann RH, Gallagher J, Cox TM, Wraith JE. J Dietary modifications in patients receiving miglustat. *Inherit. Metab Dis* 2010
25. Recommendations for the diagnosis and management of Niemann–Pick disease type C: An update Marc C. Patterson a, Christian J. Hendriksz b, Mark Walterfang c, Frederic Sedel d, Marie T. Vanier e, Frits Wijburg f on behalf of the NP-C Guidelines Working Group. *Mol. Genet. Metab.* 98 (2009) 152–165.
26. Инструкция по медицинскому применению препарата Завеска ЛСР-008892/09-220409