

**Министерство здравоохранения Российской Федерации**

**Федеральные клинические рекомендации  
по диагностике и лечению  
болезни Ниманна-Пика тип С**

**Москва -2013**

Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Ниманна-Пика тип С составлены коллективом авторов ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии» Минздрава России (проф. П.В.Новиков, д.м.н .А.Н.Семьякина, д.м.н. В.Ю.Воинова) и Медико-генетического научного центра РАМН (д.м.н.Е.Ю.Захарова)

Оглавление	Стр.
1. Методология.....	3
2.Определение, принципы диагностики у детей и взрослых.....	4
2.1.Клинические признаки и симптомы, характерные для НП-С.....	5
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.....	11
2.3.Селективный скрининг.....	12
3. Дифференциальный диагноз НП-С.....	13
4. Лабораторная диагностика НП-С.....	14
5.Лечение НП-С.....	19
5.1.Симптоматическое лечение.....	20
5.2.Патогенетическая (специфическая) терапия заболевания.....	23
5.3. Побочные эффекты терапии больных с НПС.....	25
6.Практические рекомендации по диетотерапии для больных с НПС.....	27
7. Мониторинг заболевания.....	29
7.1.Объективное обследование	
7.2. Неврологическое обследование	
7.3. Шкалы оценки нетрудоспособности при НП-С	
8.Диспансерное наблюдение пациентов с НП-С и периодичность повторных обследований.....	32
9. Прогноз, профилактика и пренатальная диагностика НП-С.....	32
10. Куда направлять больных с подозрением на болезнь Ниманна-Пика, тип С?.....	33
11. Список литературы.....	34

## 1.Методология

### Методы, использованные для сбора/селекции доказательств

Доказательной базой для рекомендаций являются поиск в электронных базах данных PubMed и Medline. Данные клинические рекомендации подготовлены на основании международных клинических рекомендаций по диагностике и тактике ведения болезни Ниманна-Пика тип С (Niemann-Pick type C), разработанных группой экспертов по болезни Ниманна-Пика тип С, а также обзора публикаций клинических исследований. Глубина поиска составила 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств: оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой для оценки силы рекомендаций: мета-анализы высокого качества, систематизированные обзоры рандомизированных контролируемых исследований с низким риском систематических ошибок. Уровень доказательности 1++ - 1+. Сила рекомендаций оценивалась по Оксфордской шкале - тип А. Для оценки качества, силы доказательств и формулирования рекомендаций использовался консенсус экспертов. Индикаторы доброкачественной практики (GoodPracticePoints-GPPs) базировались на клиническом опыте рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ и публикации по фармакоэкономике не анализировались. Валидизация рекомендаций базировалась на внутренней экспертной оценке. Комментарии, полученные от экспертов, систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами.

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно прорецензированы членами рабочей группы, которые пришли к вводу, что все замечания и комментарии приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Основные рекомендации, уровни доказательности и индикаторы доброкачественной практики приводятся по ходу изложения текста рекомендаций.

Высокотехнологичная помощь больным с НПС предусматривает наличие подготовленного врача в области диагностики и лечения больных с НПС, знание побочных эффектов патогенетической терапии, методы их устранения, подготовленного среднего медицинского персонала, возможность выполнения контрольных тестов, технологию вспомогательной терапии

## 2. Определение, принципы диагностики у детей и взрослых.....

Болезнь Ниманна-Писка, тип С – редкое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание с гепатоспленомегалией, относящееся к классу лизосомных болезней накопления, вызванное нарушением регуляции внутриклеточной транспортировки (trafficking) липидов. Характеризуется неблагоприятным прогнозом при отсутствии своевременно начатого адекватного специфического лечения (субстрат-редуцирующая терапия).

Болезнь Ниманна-Пика тип С (НП-С) - редкое наследственное нейровисцеральное заболевание, вызываемое мутациями в гене NPC1 (в 95% случаев) или в гене NPC2 (в около 5% случаев), что ведет к нарушению внутриклеточного транспорта липидов и накоплению холестерина и гликофинголипидов в головном мозге и других тканях. Заболевание носит этнический характер, распространено повсеместно. Его частота (заболеваемость) составляет 1:120 000 живых новорожденных. В действительности распространенность, очевидно, выше, что может быть связано с наличием незарегистрированных случаев, неправильной постановкой диагноза, не доведенной до конца диагностикой и др. 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, что связано с эффектом основателя.

Среди характерных неврологических проявлений НП-С нарушение сакадических движений глаз (СДГ) или вертикальный надъядерный паралич взора (ВНПВ), мозжечковые проявления (атаксия, дистония/дисметрия, дизартрия и 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 клинических проявлений (начало заболевания в младенческом, раннем детском, старшем 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 2011 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 специфические для данного заболевания клинические симптомы (висцеральные, неврологические, психиатрические) для проведения дальнейшего лабораторного тестирования.

Диагноз заболевания устанавливается на основании сочетания клинических проявлений и результатов биохимического (определение накопления неэстерифицированного холестерина в фибробластах кожи с окраской филипином) или генетического тестов (выявление патогенных мутаций в генах NPC1 или NPC2). Лабораторные исследования выполняются в специализированных референтных лабораториях.

**Синонимы:** нейровисцеральная болезнь накопления с надъядерной офтальмоплегией; болезнь Ниманна-Пика, тип D; болезнь Ниманна-Пика, обусловленная блоком эстерификации холестерина; болезнь Ниманна-Пика, хроническая нейропатическая форма; болезнь Ниманна-Пика, подострая юношеская форма.

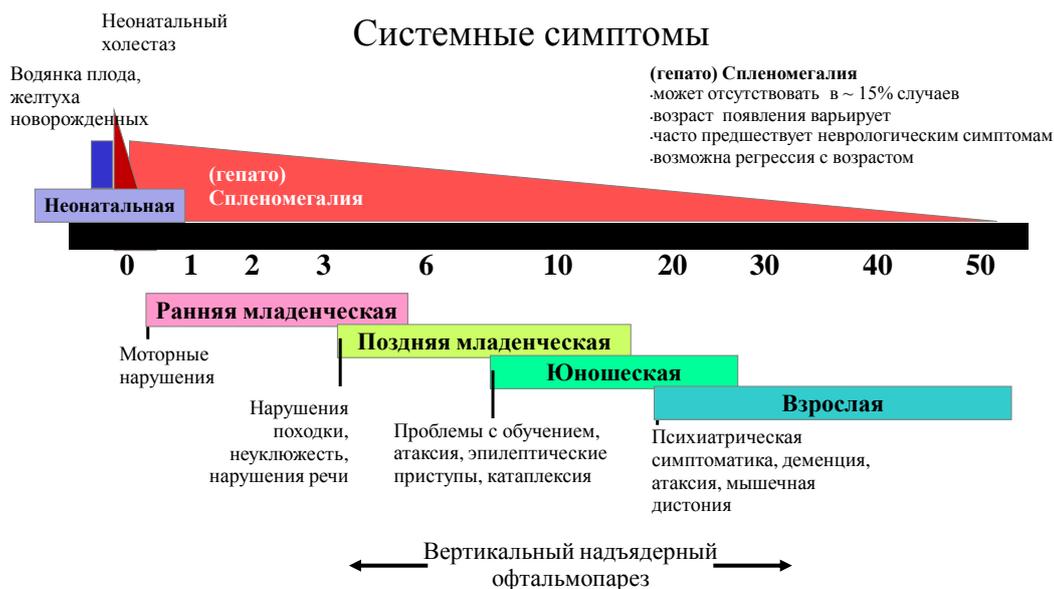
### **Нозологический класс по МКБ-10 – E 75.2**

**По каталогу V. McKusick** -(Niemann-Pick Type C- NPC),  
NPC1 (18q11) OMIM 257220; 607623  
NPC2 (14q24.3) OMIM 607625

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

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

- В настоящее время приняты следующие подгруппы НП-С, основанные на возрасте начала заболевания: пре/перинатальная (начало в возрасте <3 месяцев), ранняя младенческая (в возрасте 3 месяца 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).
- На Рисунке 1 графически представлено развитие клинических проявлений в зависимости от возраста. Неврологические проявления НП-С возникают неизменно на различные периоды течения заболевания, существует значительное пересечение между формами по возрасту начала заболевания.
- Также часто наблюдается различное клиническое течение НП-С у sibсов, несмотря на тождественность генотипа и биохимического фенотипа. Пациенты, родившиеся с тяжелой перинатальной формой, могут иметь sibсов с началом неврологических проявлений в детском или ювенильном возрасте.



## Неврологические симптомы

Рис. 1 Клинические проявления НПС. Vanier. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2010, 5:16

### 2.1.1. Неврологические проявления

- Начало неврологических проявлений при НПС-С часто протекает постепенно, с малозаметными признаками, такими как снижение мышечного тонуса (центральная гипотония) или частые падения, неуклюжестью в случаях начала заболевания в старшем детском возрасте.
- В случаях дебюта в раннем и позднем младенческом возрасте обычно возникает задержка или прекращение развития речи с задержкой общего когнитивного и/или моторного развития или без таковой.
- Начиная с позднего младенческого возраста и старше, часто наблюдается один или более мозжечковых симптомов. К типичным признакам относятся нарушение походки, мозжечковая атаксия, дисметрия, диадохокинезы, дизартрия и дисфагия.
- Мозжечковая атаксия является обычным проявлением в случаях манифестации заболевания во взрослом возрасте.
- Дистония коррелирует с патологией полосатого тела и часто манифестирует очаговой дистонией, поражающей кисти рук и лицо; может также проявляться нарушением походки. Острый миоклонус или миоклонический тремор могут развиваться в процессе прогрессирования заболевания или иногда возникать на ранних этапах, возможно происходя из коры; также могут играть роль подкорковые структуры.
- 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. Скрытая аспирация может быть выявлена с помощью видеофлуороскопии

- Окуломоторные нарушения являются отличительным признаком НП-С, наблюдались у 81% пациентов в ретроспективном крупномасштабном исследовании, обычно начинаются в старшем младенческом возрасте с нарушения саккадических движений глаз (СДГ). Нарушения СДГ могут быть пропущены, если не оцениваются самопроизвольные движения глаз. Данный симптом выявляется практически у всех пациентов при правильном обследовании, в большинстве публикаций вероятно недооценивается реальная распространенность данного симптома. Вертикальные СДГ поражаются первыми, затем нарушаются горизонтальные СДГ в результате прогрессирующей нейродегенерации ствола головного мозга. Изначально поражаются только самопроизвольные саккадические движения, а медленные плавные движения глаз могут быть нормальными. Со временем эти нарушения прогрессируют до полного 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, что показывает, 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, но часто отмечается в случаях начала заболевания в старшем младенческом и юношеском возрасте. Катаплексия проявляется как внезапная потеря 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 вторичное падения из-за атаксии или как атонические эпилептические кризисы.
- 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 судорожных приступов (парциальные/фокальные, генерализованные, абсанс, миоклонические, тоникоклонические); приступы могут значительно отличаться по интенсивности и частоте.

- Сенсоневральная тугоухость часто встречается на практике, но опубликованные сообщения по данному проявлению 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.
- Видео с примерами характерных неврологических проявлений НП-С можно найти на сайте [www.NPC-SI.com/symptoms/neurological](http://www.NPC-SI.com/symptoms/neurological) ([www.npc-si.ru](http://www.npc-si.ru)).

### **2.1.2. Когнитивные нарушения**

- Снижение когнитивных функций наблюдается почти у всех пациентов с НП-С с началом заболевания в подростковом/взрослом возрасте в какой-либо момент времени в процессе развития заболевания, но менее часто рано распознается в детстве.
- 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-подкоркового дефицита и характеризуются нарушениями исполнительной функции, уменьшением скорости обработки информации и снижением словесной памяти.
- При прогрессировании НП-С, у пациентов отмечается более явное ухудшение когнитивной функции, ведущее во многих случаях к выраженной деменции с выраженным дерегуляторным синдромом и нарушением памяти.

### **2.1.3. Психиатрические признаки**

- Пациенты с НП-С с дебютом в подростковом/взрослом возрасте часто презентуют психическими заболеваниями, также сообщалось о пациентах с началом заболевания в юношеском возрасте с поведенческими отклонениями в анамнезе и другими проявлениями, обращавшихся позже по поводу психиатрических заболеваний.
- У пациентов с началом заболевания в юношеском возрасте часто наблюдаются проблемы поведения, нарушение обучения, расстройство экспрессивной речи, синдром дефицита внимания с гиперактивностью.
- Психоз по типу шизофрении является частым проявлением у подростков/взрослых пациентов с НП-С, отмечается с частотой до 25% случаев. Хотя клиническое проявление является часто неотличимым от шизофрении, с типичными слуховыми галлюцинациями, бредовыми идеями и расстройством мышления и поведения, могут наблюдаться маркеры органического психоза, в том числе зрительные галлюцинации, нарушение когнитивных функций и резистентность к терапии.

- Кататония также может наблюдаться, наиболее часто у пациентов началом заболевания с более раннем возрасте. Она часто не поддается лечению и может считаться признаком органического психического заболевания.
- Сообщалось о других серьезных психических заболеваниях, включая депрессию, циклический психоз и обсессивно-компульсивное поведение.
- Взрослые в возрасте >30 лет чаще обращаются с дерегуляторным синдромом, который характеризуется нарушениями торможения, планирования и организации, а также сниженной критической самооценкой и когнитивной гибкостью, возникающих раньше развития нарушения памяти и нарушениями в других областях познания.

#### **2.1.4 Системные симптомы**

- Системные симптомы НП-С в основном включают гепатоспленомегалию и связанные с этим симптомы. Легочная инфильтрация с пенистыми клетками, как правило, наблюдается исключительно у пациентов с ранним началом заболевания или у пациентов с мутациями в гене NPC2.
- НП-С может проявляться заболеваниями печени в младенческом периоде. У пациентов спре/перинатальной формой НП-С наблюдается один или несколько из следующих признаков: многоводие плода, асцит, неонатальный холестаз, гепатоспленомегалия и/или печеночная недостаточность.
- Неонатальная желтуха или персистирующая гепатоспленомегалия или изолированная спленомегалия в анамнезе часто отмечаются у пациентов с началом заболевания в раннем и старшем детском возрасте.
- Гепатоспленомегалия у пациентов с началом заболевания в более старшем возрасте является обычно бессимптомной и часто клинически не распознается, что требует, в случаях подозрения НП-С, проведения ультразвукового исследования органов брюшной полости. По имеющимся данным она предположительно отсутствует или минимальная приблизительно у 15% всех пациентов с НП-С и почти у половины пациентов с началом заболевания в подростковом/взрослом возрасте. Существующие опубликованные данные вероятно занижают распространенность гепатоспленомегалии, потому что ультразвуковое исследование органов брюшной полости часто не проводится. При проведении ультразвукового исследования в одной когорте, соотношение пациентов со спленомегалией (с гепатомегалией или без) было близко к 90%, даже в случаях начала заболевания во взрослом возрасте (неопубликованные наблюдения).

- Хотя спленомегалия практически всегда наблюдается при НП-С, гепатомегалия реже наблюдается у взрослых. У пациентов с нейродегенеративными или психическими нарушениями, наличие изолированной спленомегалии при отсутствии заболевания печени в значительной мере предполагает наличие НП-С.
- Системные проявления, при их наличии, всегда предшествуют неврологическим проявлениям. Более того, возраст начала системных симптомов не связан с возрастом начала неврологических проявлений; неврологические симптомы могут начаться через много лет или даже десятилетий после появления системных симптомов.
- Пигментные нарушения сетчатки, которые могут наблюдаться при некоторых лизосомных болезнях накопления, не возникают при НП-С. В частности, макулярный ореол или вишнево-красная макула не ассоциируются с НП-С, хотя они могут возникать при болезни Ниманна-Пика тип А и Б.

### 2.1.5. Клинические проявления в зависимости от возраста манифестации

Возраст	Форма	Клинические проявления
< 3 мес	Перинатальная	<ul style="list-style-type: none"> <li>• внутриутробная водянка плода</li> <li>• затяжная желтуха</li> <li>• внутрипеченочный холестаз</li> <li>• гепатоспленомегалия</li> <li>• асцит</li> <li>• мышечная гипотония</li> <li>• задержка психомоторного развития</li> <li>• легочные инфильтраты</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, 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, дизартрия, дисфагия)</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <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, дизартрия, дисфагия)</li> <li>• эпилептические приступы</li> <li>• экстрапирамидные нарушения (гиперкинезы, мышечные дистонии)</li> <li>• вертикальный паралич взора</li> <li>• 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 паралич взора</li> <li>• катаплексия</li> </ul>

## 2.2. Анамнез

- В неонатальном периоде у пациентов с НП-С может отмечаться затяжная желтуха, холестаз и эпизоды гепатоспленомегалии.
- В семье могут наблюдаться случаи мертворождения, гибели плода
- В детстве отмечается неуклюжесть, частые падения

- Снижение профессиональных навыков или низкая школьная успеваемость

### 2.3 .Селективный скрининг

Диагностика пациентов с НП-С может представлять сложную задачу для многих практических врачей, пациенты с подозрением на НП-С должны всегда направляться в региональные или федеральные центры здравоохранения, которые специализируются на наследственных метаболических нарушениях.

Врачи общей практики должны быть осведомлены, что начало клинических проявлений при НП-С является постепенным, заболевание часто начинается с малозаметных симптомов, таких как неуклюжесть и плохая школьная успеваемость, а также психиатрических отклонений.

Период между начальными неврологическими проявлениями и обращением в экспертные центры должен быть минимальным.

#### 2.3.1 Индекс вероятности НП-С

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

Данный Индекс 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 (Рисунок 2).

Чувствительность и специфичность данного инструмента для прогноза наличия НП-С оценивались в ретроспективном исследовании: проанализированы 71 подтвержденный случай НП-С, 65 историй пациентов с подозрением на НП-С, но негативным филиппин тестом и 80 контрольных случаев (не подозревалась НПС, но присутствовал хотя бы 1 специфичный для НП-С симптом) в Европе и Австралии.

Данный Индекс вероятности мало информативен у детей до 4 лет.

Интерпретация результатов:

Балл	Рекомендации
≥70	Необходимо направить пациента в Медико-генетический центр для немедленного тестирования
40 - 69	Необходимо дальнейшее наблюдения (рекомендовано проконсультироваться со специалистом метаболического центра для исключения других болезней накопления)
<40	Низкая вероятность НП-С.

Индекс вероятности НП-С	Висцеральные	Неврологические	Психиатрические
Очень высокий 40 баллов/пункт		<ul style="list-style-type: none"> <li>Вертикальный надъядерный паралич зрения <input type="checkbox"/></li> <li>Геластическая катаплексия <input type="checkbox"/></li> </ul>	
Высокий 20 баллов/пункт	<ul style="list-style-type: none"> <li>Затяжная желтуха новорожденных <input type="checkbox"/></li> <li>Изолированная необъяснимая спленомегалия (в анамнезе и/или в настоящее время) с или без гепатомегалии <input type="checkbox"/></li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Снижение когнитивных функций или ранняя деменция <input type="checkbox"/></li> </ul>
Средний 10 баллов/пункт		<ul style="list-style-type: none"> <li>Атаксия, неуклюжесть или частые падения <input type="checkbox"/></li> <li>Дизартрия и/или дисфагия <input type="checkbox"/></li> <li>Дистония <input type="checkbox"/></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Симптомы психоза <input type="checkbox"/></li> </ul>
Низкий 5 баллов/пункт		<ul style="list-style-type: none"> <li>Приобретенная и прогрессирующая мышечная спастичность <input type="checkbox"/></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Резистентность к терапии психиатрических симптомов <input type="checkbox"/></li> <li>Другие психиатрические симптомы <input type="checkbox"/></li> </ul>
Дополнительно 1 балл/пункт	<ul style="list-style-type: none"> <li>Водянка плода <input type="checkbox"/></li> <li>Сибсы с водянкой плода <input type="checkbox"/></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Гипотония <input type="checkbox"/></li> <li>Задержка моторного развития <input type="checkbox"/></li> <li>Судороги (парциальные или генерализованные) <input type="checkbox"/></li> <li>Миоклонус <input type="checkbox"/></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Деструктивное или агрессивное поведение в детском и подростковом возрасте <input type="checkbox"/></li> </ul>
Баллы по категориям	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Комбинация категорий 40 баллов/висц/псих 40 баллов/висц/невр 20 баллов/невр/псих	<input type="checkbox"/> Висцеральные и психиатрические <input type="checkbox"/> Висцеральные и неврологические <input type="checkbox"/> Неврологические и психиатрические		
Семейный риск 40 баллов/1 степени 10 баллов/2 степени	<ul style="list-style-type: none"> <li>1 степени: родители или сибсы с НП-С <input type="checkbox"/></li> <li>2 степени: двоюродные братья/сестры с НП-С <input type="checkbox"/></li> </ul>		
	Прогностический балл <input type="text"/>		
БАЛЛЫ < 40 низкая вероятность НП-С БАЛЛЫ 40-69 необходимо дальнейшее обследование, свяжитесь с НП-С центром для обсуждения БАЛЛЫ ≥ 70 необходимо направить пациента в НП-С центр для немедленного тестирования на НП-С			
<small>1. Wiffang PA et al. Suspicion Index to aid diagnosis of NPC disease, an autosomal recessive neurovisceral disorder, DSM5: 45/75-14/109+52EM2011</small>			

## Схема

### 3. Дифференциальный диагноз

- Обычные системные 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 Сандхоффа, болезнь Гоше типа 3 и болезнь Ниманна-Пика тип А и Б.
- При болезни Вильсона и некоторых других болезнях накопления металлов, цирроз печени может ассоциироваться с поздно возникающей нейродегенерацией, но у таких пациентов не наблюдается спленомегалии, несмотря на наличие портальной гипертензии.
- У новорожденных и детей грудного возраста с висцеральными симптомами НП-С должна проводиться дифференциальная диагностика с идиопатическим неонатальным гепатитом и другими заболеваниями, проявляющимися холестатической желтухой.
- Раннее начало НП-С может быть сходным по ряду признаков с заболеваниями, вызванными дефицитом сфингомиелиназы, особенно с болезнью Ниманна-Пика тип

В в связи с ранней спленомегалией/гепатоспленомегалией. Анализ ферментов лейкоцитов позволяет исключить дефицит сфингомиелиназы.

- В подростковом или юношеском возрасте пациенты с НП-С часто презентируют симптомами психоза, циркулярными расстройствами, депрессией, атипичными шизофреноподобными расстройствами и/или другими психиатрическими симптомами включая синдром дефицита внимания, проявлениями, похожими на синдром Аспергера и дерегуляторный синдром.
- Снижение когнитивных способностей, атаксия, двигательные нарушения и вертикальный надъядерный паралич взора могут наблюдаться у пациентов с начинающимися во взрослом возрасте нейродегенеративными нарушениями, такими как болезнь Гентингтона, синдром Герстманна-Штреусслера-Шейнкера или прогрессирующий надъядерный паралич взора. Однако первые два заболевания имеют аутосомно-доминантный путь наследования, а прогрессирующий надъядерный паралич взора обычно начинается на пятом -седьмом десятке жизни. Ни одно из этих нарушений не ассоциировано с увеличением органов.

#### ***4. Лабораторная диагностика***

##### ***4.1. Визуализация***

В некоторых случаях данные по визуализации головного мозга могут помочь в определении наличия или прогрессирования неврологического заболевания при НП-С, а также ответа на лечение.

- Магниторезонансная томография (МРТ) у пациентов с НП-С с поздним началом неврологического заболевания часто выявляет церебральную и/или мозжечковую атрофию, и повышенную плотность белого вещества у пациентов с началом заболевания в раннем детском возрасте.
- К другим областям головного мозга, которые преимущественно поражаются, относятся гиппокамп, таламус и полосатое тело. Кроме того, мозолистое тело часто истончено, и пациентом может наблюдаться некоторое уменьшение области среднего мозга на среднем сагиттальном изображении.
- Спектроскопическая визуализация протонного магнитного резонанса (H-MRSI) применяется в настоящее время для диагностики и мониторинга некоторых других врожденных нарушений обмена веществ и может быть полезной для мониторинга прогрессирования заболевания и ответа на лечение при НП-С на основе соотношений N-ацетил аспарат (NAA)/креатин и холин/креатин.

##### ***4.2. Ультразвуковое исследование внутренних органов***

Должно проводиться всем пациентам с подозрением на НП-С для выявления сплено/гепатоспленомегалии

#### *4.3. Хитотриозидаза*

- Плазматическая хитотриозидаза полезна в качестве скринингового маркера при болезни Гоше (GD) и может быть также полезной при НП-С, но она имеет относительно низкую чувствительность и специфичность. Активность хитотриозидазы, как правило, значительно повышена у очень маленьких пациентов, по сравнению с детьми более старшего возраста и подростками/взрослыми.
- Повышенная активность хитотриозидазы у ребенка с изолированной гепатоспленомегалией и каким-либо неврологическим симптомом, описанным в Разделе 2, должна считаться индикатором повышенной вероятности НП-С.
- Следует помнить что около 6% общей популяции являются хитотриозидазо-негативными.

#### *4.4 Продукты окисления холестерина*

- Данные по повышению уровня продуктов окисления холестерина у животных и людей с мутациями NPC1 недавно сообщались, показывая, что они являются чувствительными и специфическими маркерами для скрининга НП-С.
- Первоначальные перекрестные данные показывают, что уровни определенных продуктов окисления холестерина коррелируют с тяжестью заболевания, как и с возрастом начала неврологического заболевания при НП-С, но требуются дальнейшие данные, полученные в результате долговременного наблюдения для определения клинической пользы этих потенциальных новых маркеров.

#### *4.5. Неспецифические лабораторные анализы*

- Результаты рутинных лабораторных анализов, включая стандартный «метаболический скрининг», биохимию крови и анализ неконъюгированного билирубина являются, как правило, нормальными у пациентов с НП-С, но могут быть все же информативными для исключения других возможных диагнозов. Небольшая тромбоцитопения и повышение трансаминаз (АСТ и АЛТ) наблюдаются часто.

- Активность сфингомиелиназы в лейкоцитах при НП-С, согласно опубликованным данным, была нормальной или слегка повышенной, в отличие от очень низкого уровня активности, определяемого при дефицитах НП-А и НП-В.
- У пациентов с НП-С наблюдалось уменьшение холестерина ЛПНП и ЛПВП в плазме крови и повышение плазматических триглицеридов.

#### 4.6. Гистология

- Окраска филипином мазков красного костного мозга может быть быстрым скрининговым тестом для НП-С, но не следует считать его окончательной оценкой.
- Световая микроскопия может определить характерные пенистые клетки в различных тканях, но данные не являются специфическими для НП-С; ложно негативные результаты могут возникать вследствие ошибочной выборки.

#### 4.7. Биохимический анализ

- Доказательство нарушенного внутриклеточного транспорта холестерина путем окраски филипином в культуре фибробластов из биопсии кожи пациента остается ключевым диагностическим тестом для НП-С
- В 80-85% случаев, при исследовании с помощью флуоресцентной микроскопии НП-С-положительных клеток, как правило, выявляются сильно флуоресцирующие, наполненные холестерином, околядерные пузырьки - классический признак накопления холестерина. В большинстве других случаев с «вариантным биохимическим фенотипом» наблюдается менее выраженное, более вариабельное накопление холестерина.

#### 4.8. Генетическое тестирование

- НП-С вызывается аутосомно-рецессивной мутацией в одном из двух генов - *NPC1* (локализуется на хромосоме 18, q11–q12) или *NPC2* (локализуется на хромосоме 14; q24.3).
- Более чем у 95% пациентов с НП-С наблюдаются патологические мутации *NPC1*, а около 4% пациентов, экспрессируют вызывающие заболевание мутации в *NPC2*; у остальных пациентов наблюдается наличие пока не определенных генных мутаций.
- Генетическое тестирование должно проводиться у всех пациентов с впервые установленным диагнозом для:
  - 1) возможности безопасной пренатальной диагностики
  - 2) ускоренного определения возможных пораженных сибсов
  - 3) возможного определения носительства в кровных родственниках
  - 4) выявления пациентов с *NPC2*, которые могут быть кандидатами для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

- Важно определить последовательность всех экзонов и сочетаний генов NPC1 и NPC2, поскольку может наблюдаться более двух генетических вариаций; последовательность гена NPC2 у детей с заболеванием печени должна определяться в первую очередь.
- При возможности, должно проводиться исследование родителей для того, чтобы удостовериться в расщеплении аллелей и подтверждении наличия гомозиготного статуса.
- Определение мутаций (особенно для NPC1) может быть затруднительным для некоторых учреждений и может требовать комбинированных исследований гДНК и кДНК, а также определения последовательности промоторов и глубоких интронных областей. Мультиплексная амплификация проб с помощью лигирования. (MLPA) может быть полезной для определения экзонных делеций.
- Неубедительные данные из определения последовательности ДНК, а также окраски филипином, не исключают возможность диагноза НП-С или другого органического заболевания, и пациенты с клиническими проявлениями, которые высоко вероятны по НП-С, должны проходить дальнейшее обследование.
- Пациенты с вариантным биохимическим фенотипом (обычно с одной неизвестной мутацией и одной известной аллелью мутантного гена НП-С) должны всегда быть обследованы совместно с экспертом по НП-С. Во многих странах NPC1 p.P1007A или различные мутации с изменением смысла кодона 992 являются наиболее частыми мутациями, ассоциированными с «вариантом» НП-С.

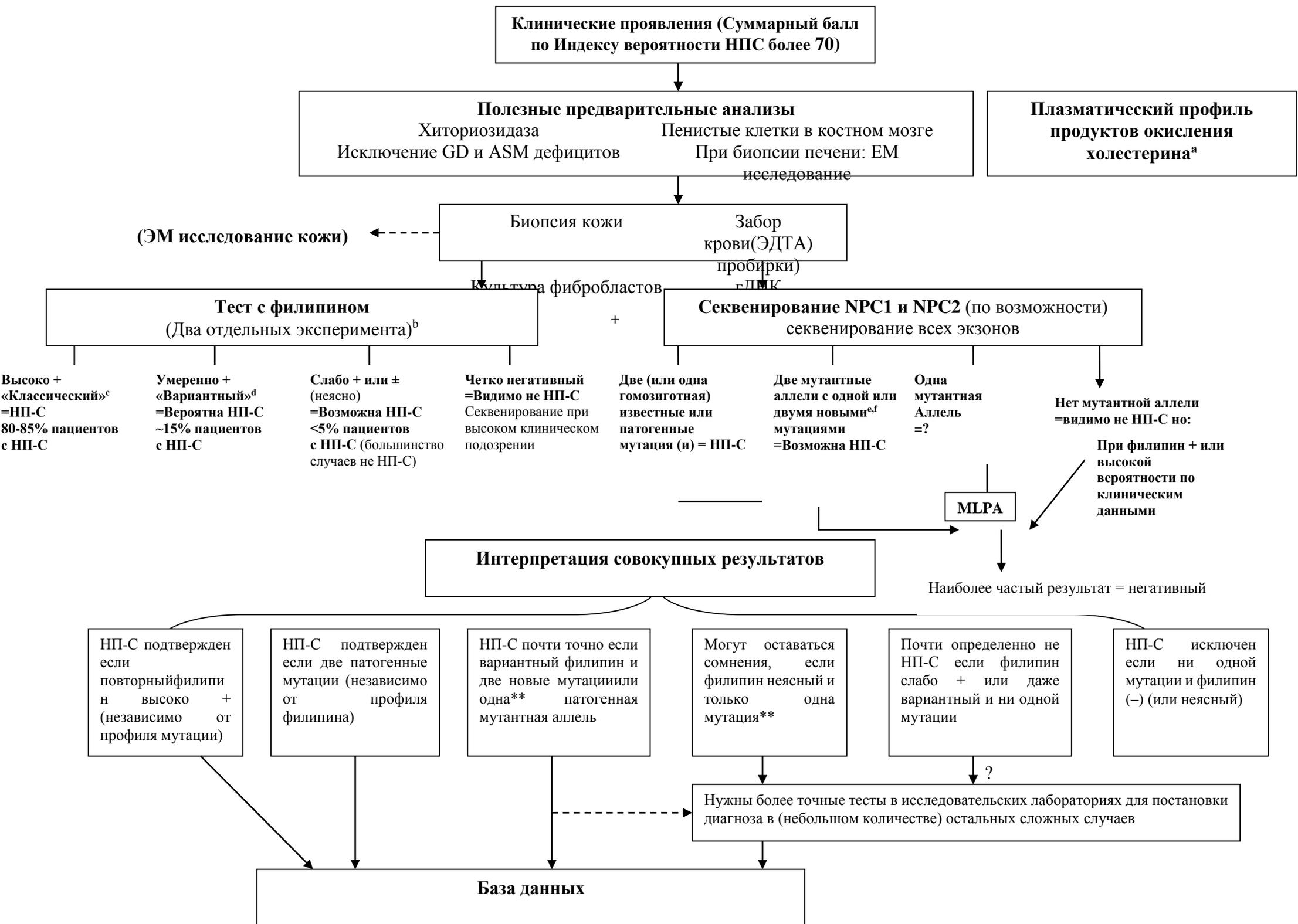
#### 4.9. Другие тесты в помощь диагностике

##### 4.9.1. Биопсия костного мозга

- При возможности проведения данного анализа, аспирация костного мозга может выявить пенистые клетки, дополнительно указывающие на диагноз НП-С для дальнейшего подтверждения путем окрашивания филипином в культуре фибробластов кожи и (предпочтительно) молекулярно-генетическим анализом [34,121,130].
- Следует помнить, что инфильтрация костного мозга пенистыми клетками является мерой 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.

#### *4.10. Пренатальная диагностика и выявление носителей*

- Точное обнаружение гетерозиготных носителей среди кровных родственников пациента возможно с помощью молекулярно-генетического тестирования, в случае если:
  - 1) мутации были идентифицированы у пробанда;
  - 2) родительские аллели были определены.
- Должна быть проведена консультация по результатам положительных генетических тестов на НП-С для обеспечения информированности по наследованию заболевания для планирования семьи.
- Пренатальная диагностика должна быть предложена парам с больным ребенком, наилучшим способом является биопсия ворсин хориона на 10-12 неделях с последующим анализом мутаций. Для этого необходимо, чтобы обе мутантные аллели были идентифицированы в семье пробанда и были подтверждены исследованием родителей.



*\* многочисленные полиморфизмы- проверить расщепление аллелей в исследовании родителей; быстро принимается решение по NPC2 у детей <8-10 месяцев*

*\*\* Профиль также наблюдаемый у субъектов-гетерозигот.*

Рисунок 4. Алгоритм для лабораторной диагностики НП-С. <sup>a</sup> Новый ТМС тест в ходе клинического исследования; <sup>b</sup> два последовательных теста с филипином (не копирование); <sup>c</sup> болезнь "I-клеток" (миколипидоз II и –III типа) дает ложно положительный результат (но очень разные клинические проявления); <sup>d</sup> сфингомиелиназа-дефицит может давать похожую картину с филипином; <sup>e</sup> не четко патогенный; <sup>f</sup> кДНК обычно необходима для исследования влияния сплайсинг мутаций. Аббревиатуры: ЭМ - электронная микроскопия; MLPA- Мультиплексная амплификация проб с помощью лигирования (данная техника оценивает изменения числа копий, и позволяет выявлять большие делеции в гене NPC1. Она также полезна для выявления ненастоящего гомозиготного состояния с делецией на другой аллели). Примечание: знак «+» или знак «-» на данном рисунке означает «положительный» или «отрицательный», соответственно, по отношению к окраске филипином.

## **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, специфичных для заболевания методов лечения может серьезно улучшить качество жизни 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 миглустатом

### **5.1. Симптоматическое лечение**

#### **5.1.1. Неврологические проявления**

##### **5.1.1.1. Судороги**

- После полной клинической оценки семиотики судорог и, дополнительно, с помощью данных ЭЭГ, следует выбрать наиболее подходящий лекарственный препарат в соответствии с установленным типом судорог.
- Дозу лекарственного препарата следует повышать до тех пор, пока не будет достигнуто прекращение судорожной активности или проявятся нежелательные эффекты, следует пересматривать лечение противосудорожными препаратами у пациентов с отсутствием судорог в течение продолжительного периода.

- Если два препарата или более, применяемые в соответствующих дозах в течение достаточного периода времени являются неэффективными для предотвращения (контроля) судорожных припадков, вероятность достижения контроля небольшая.
- Пациенты, у которых развивается тяжелая эпилепсия, как правило, имеют худших 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 вторичного заболевания легких в результате аспирации показано назначение антибактериальной терапии.
- Вопрос об организации питания и и/или лечении дисфагии должен быть решен как можно раньше, предпринимаются следующие меры: более мягкая или густая пища и гастростомия (для того, чтобы обеспечить достаточное поступление жидкости и калорий).

#### *5.1.1.3. Слюотечение*

Слюнотечение может быть неприятным проявлением заболевания у 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 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.
- 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 любой фоновой дистонии.

- Электрошоковая терапия (ЭШТ) успешно применялась у пациентов с кататонией.
- Стабилизаторы настроения, такие как вальпроат натрия, описывались как эффективные препараты для лечения циркулярных психозов, а депрессия как правило поддается лечению селективными ингибиторами обратного захвата серотонина.
- Всем пациентам и их семьям после постановки диагноза должна быть обеспечена поддержка и психологическая подготовка как для неизлечимо больного.

#### **5.1.4. Системные проявления**

Желудочно-кишечные расстройства, такие как диарея, часто наблюдаются при НП-С на фоне лечения миглустратом. Диарею можно лечить препаратами, угнетающими перистальтику типа лоперамида, а также могут быть назначены программы мониторинга функции кишечника для того, чтобы предотвратить запоры у пациентов, страдающих этой проблемой.

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

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

Клинические симптомы	Лечение
Катаплексия	Трициклические антидепрессанты или стимуляторы ЦНС
Дистония и тремор	Антихолинергические препараты
Двигательные нарушения	Физиотерапия
Эпилептические приступы	Антиэпилептические средства
Нарушения сна	Мелатонин или седативные препараты на ночь
Нарушения питания	Питание через зонд, гастростомия
Респираторные проявления	Физиотерапия с бронходилататорами; антибиотикотерапия
Слюнотечение	атропин перорально, инъекции ботулотоксина в околоушную или

	подчелюстную железу, гиосциновые пластыри или гликопиррония бромид
Катотония	Электршоковая терапия
Психиатрические нарушения	вальпроат натрия для лечения циркулярных психозов, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина при депрессиях
Диарея	Диета, лоперамид

### 5.2. Патогенетическая (специфическая) терапия заболевания

- Миглустат (N-бутил-деоксиноиримицин; NB-DNJ; Завеска®, «АктелионФармасьютикалс Лтд.» (ActelionPharmaceuticalsLtd) является небольшой молекулой иминосахара, которая действует как конкурентный ингибитор фермента, глюкозилцерамидсинтазы, катализирующей первый фиксированный этап синтеза гликофинголипидов (ГСЛ).
- Миглустат может проникать через гематоэнцефалический барьер, и было показано, что он уменьшает накопление ГСЛ и деструкцию клеток 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 НПС1 приблизительно такая же, как при болезни Гоше 1 типа, и в целом схожая популяции детей и взрослых/молодых пациентов. Наиболее часто отмечаемыми нежелательными явлениями была слабая или умеренная диарея, метеоризм, потеря веса и тремор.
- Желудочно-кишечные нежелательные явления и небольшая или умеренная потеря веса (в целом наблюдаемая у 50% пациентов) имели тенденцию к снижению со временем при непрерывной терапии и на них можно повлиять, как описано выше.
- Рекомендованная доза миглустата для взрослых пациентов и подростков с НПС1 составляет 200 мг три раза в день. Доза у пациентов в возрасте 4-12 лет назначается исходя из площади поверхности тела (Таблица 2)

#### 5.2.1. Цели лечения при применении миглустата при НПС1

- 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*

- Решение врача, принятое совместно с полностью проинформированными родителями и лицами, осуществляющими уход за больными должно играть первостепенную роль в определении того, кто из пациентов с установленным диагнозом будет получать лечение 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 холестатическим заболеванием на момент обращения, должны сначала получить лечение для коррекции системных 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 долгое время спустя (или, в редких случаях, вообще не возникают). Необходимо обучать пациента/лицо, осуществляющее уход за больным, и планировать лечение.
- Следует проводить регулярный мониторинг пациентов с диагнозом, установленным в результате скрининга сибсов или на основе системных 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 миглустатом, 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 очень маленьких пациентов, существует меньшая вероятность того, что миглустат принесет существенную терапевтическую пользу.

Таблица 2

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

### 5.2.3. Прекращение лечения

- Следует регулярно проводить оценку терапевтических эффектов миглустата в отношении неврологических проявлений (каждые 6 месяцев); и повторная экспертиза относительно продолжения терапии должна проводиться ежегодно.
- Воздействие на желудочно-кишечный тракт – главная проблема переносимости при применении миглустата, 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.
- Решения о внесении изменений или прекращении терапии миглустатом, должны основываться на индивидуальных характеристиках пациента и приниматься совместно с пациентом и членами его семьи.

### 5.3. Побочные эффекты терапии больных с НПС

При применении препарата Завеска® у больных с НПС могут наблюдаться диарея, боли в животе, метеоризм связанные с блокированием фермента, расщепляющего ди- и олигосахаридов. При отсутствии или снижении активности ферментов –дисахаридаз, не происходит превращение дисахаридов в моносахариды, что приводит к накоплению дисахаридов в кишечнике и соответствующим клиническим проявлениям, таким как, боли в животе, метеоризм и диарея и другие. 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 дисахаров и олигосахаров в первые недели начала терапии, с последующим с ее расширением за счет продуктов указанных в колонке «ОГРАНИЧИТЬ» (таблица 3). На первом этапе назначения субстрат редуцирующей терапии желателно назначение пробиотиков, которые снижают риск возникновения желудочно-кишечных проблем и улучшают работу кишечника. Среди них наиболее хорошо подходит пробиотик *Lactobacillus reuteri* Protectis и биоферменты, например тилактаза. При длительной диарее и болях в животе показано назначение препарата лоперамид, при длительной абдоминальной боли- препарат тримебутин. Во время применения препарата Завеска® 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 варьирует от нескольких недель до нескольких месяцев. Соблюдение диеты позволяет снизить побочные эффекты препарата Завеска® и обеспечивает достаточное поступление необходимых веществ и энергии для нормального функционирования организма.

На первом этапе предусмотрено строгое соблюдение диетических рекомендаций с исключением основных дисахаридов: лактозы, которая содержится, главным образом, в молоке и молочных продуктах; сахарозы (промышленного сахара), содержащейся во всех сладких продуктах питания и напитках Сахарозу необходимо заменить на глюкозу или фруктозу; рекомендовано исключение крахмала, содержащегося в мучных продуктах; исключение олигосахаридов, являющихся сложными сахарами, которые содержатся в определенных продуктах питания (бобовых, соевые и др.).

Таблица 3. Группы продуктов, которые следует исключить/ограничить/применять без ограничений в первые недели терапии препаратом Завеска®

ИЗБЕГАТЬ	ОГРАНИЧИТЬ	БЕЗ ОГРАНИЧЕНИЙ
<i>Мучные изделия, крупы</i>		
Хлеб белый, выпечка, печенье	Хлеб черный, макаронны	
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>		
Все молочные продукты(молоко, творог, йогурт), кроме отдельных сортов сыров	Молоко с содержанием лактозы менее 90%	Прессованный сыр (Гауда, Эдамер)
<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. Практические рекомендации по назначению диетотерапии, пациентов с НПС, находящихся на лечении препаратом Завеска®**

1. Необходимо ограничить употребление в течение дня продуктов питания, указанных в колонке «ИЗБЕГАТЬ» и особенно тех, которые содержат крахмал;
2. Рекомендован раздельный прием препарата Завеска® с пищей, для профилактики возникновения диспептических расстройств (тошнота, рвота, метеоризм, диарея, снижение веса и другие);
3. Приготовление пищи необходимо осуществлять с небольшим количеством жиров (например, не применять жаренье во фритюре) и не употреблять соусы. Предпочтение следует отдавать мясу на гриле, жареной, вареной или печеной на гриле пище, рыбе, приготовленной в бульоне, в фольге, запеченной на гриле, если это не вызовет чувства тяжести в желудке и/или вздутия живота.
4. Употреблять продукты с низким содержанием жира (сосиски, паштеты, колбасу и другие).
5. Следует избегать употребления продуктов питания с кислым вкусом, особенно соки натошак, и напитков, содержащих кофеин (чай, кофе, содовая и другие); овощей с резким вкусом: капуста, цветная капуста, перец, лук, огурцы и специи.
6. Необходимо вести пищевой дневник с указанием продуктов питания, которые вводятся с указанием их переносимости.
7. При возникновении диареи необходимо употреблять вареные овощи и фрукты, а также ввести дополнительный прием жидкости для предупреждения обезвоживания.

Если при соблюдении диеты первого этапа в течение нескольких недель после ее начала не возникли диспептические расстройства возможно постепенное введение в рацион

продуктов питания, указанных в колонке «ИЗБЕГАТЬ» и следить за их переносимостью. Не рекомендуется вводить в рацион более одного продукта в один день. Например, возможно попробовать ввести 1 натуральный йогурт или 125 мл молока с лактозой (молоко, содержащее 90% и меньше лактозы, продается в гипермаркетах) во время еды. При хорошей переносимости через несколько дней в рацион можно попробовать ввести кусочек хлеба (1/8 багета) вместо сухарей или гренок и вновь следить за переносимостью продуктов. При возникновении желудочно-кишечных проблем вернуться к прежнему рациону и соблюдать его в течение 4-х недель, в последующем вновь начать постепенное расширение диеты. Например, увеличить количество употребляемых йогуртов и/или молока с лактозой до 2 йогуртов в день или 1 йогурта и 125 мл молока с лактозой в день; далее постепенно увеличивать потребляемое количество овощей, содержащих крахмал; постепенно вводить или увеличивать количество сырых овощей и фруктов. При возникновении любых диспептических расстройств необходимо вновь вернуться к предыдущей диете и вновь соблюдать ее в течение последующих 4-х недель. Если при повторном введении большинства продуктов питания, употребление которых ранее было рекомендовано «ИЗБЕГАТЬ», у пациента не развиваются желудочно-кишечные проблемы, необходимо постепенно продолжать расширение диеты до практически нормального рациона питания.

Рекомендации по применению отдельных продуктов питания у больных с НПС, находящихся на лечении препаратом Завеска®, указанных в таблице 3. Разрешены все виды свежего мяса (говядина, баранина, свинина, кролик, курица, индюшатина), яйца, рыба, морепродукты. Приготовление предпочтительно на гриле (решетке) или тушение, при жарке использовать только растительное масло (небольшое количество). Не разрешается добавление молока в полуфабрикаты (котлеты) и соус. Избегать острых приправ и панирования в сухарях при жарке. При приготовлении яиц не применять молоко (омлет), не использовать для приготовления животные жиры.

1. Разрешены свежие и тушеные овощи (морковь, кабачки, тыква, помидоры). Картофель можно употреблять ограничено (2 раза в неделю в качестве гарнира), капусту, лук, огурцы на первом этапе следует избегать (возможно, добавление небольшого количества в супы).
2. Не применять молоко для приготовления овощных пюре! Для жарки, тушения использовать только растительное масло. Рекомендуются смешанные пюре из свежей моркови с яблоком и другими фруктами (можно добавить мед)
3. Разрешено применение без ограничений крупы: гречка, овсяная (с добавлением растительных жиров, без молока). Ограничить в применении рис, пшенная крупа (1-

- 2 раза в неделю). На первом этапе не рекомендуется манная крупа, бобы, соя, горох, фасоль. Зеленую стручковую фасоль лучше не употреблять.
4. Рекомендовано исключение молочных продуктов (молоко, творог, сметана, йогурт, кефир) на первом этапе. Разрешены прессованные сыры без ограничений.
  5. Не рекомендуются мучные изделия на первом этапе (белый хлеб, макароны). Ограничить употребление супов. Можно применять сухари из муки грубого помола, черный хлеб. Через 2-3 недели расширить за счет макарон (1 раз в неделю). Исключить кондитерские изделия на первом этапе (пирожки, булки, печенье, торты).
  6. Исключить из рациона на первом этапе сахар, шоколад, конфеты. Разрешены медицинская глюкоза, фруктоза.
  7. Исключить газированные напитки (лимонад, кола и т.д.), соки промышленного производства (много сахара), чай, кофе, кисели. Разрешены компот из сухофруктов с добавлением меда или глюкозы, соки для детского питания (без добавления сахара), отвар шиповника с добавлением меда или глюкозы, чай травяной, минеральная вода без газа. Количество выпиваемой жидкости в сутки должно составлять около 1 литра (без ограничений).
  8. Рекомендуются несладкие фрукты (яблоки, бананы, груши, цитрусовые), избегать сладкие (дыня, арбуз, сладкие сорта груш), фруктовые соки/пюре промышленного производства, содержащие сахар.

## **7. Мониторинг заболевания**

### *7.1. Объективное обследование*

Тщательное объективное обследование должно проводиться каждые 6 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.

### *7.2. Неврологическое обследование*

- Оценка моторной функции глаз должна проводиться согласно стандартному протоколу оценки (смотри [www.NPC-SI.com/symptoms/neurological](http://www.NPC-SI.com/symptoms/neurological) для примера), 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 или с помощью видео флуороскопического исследования.
- Двигательные функции оцениваются с помощью простого 10-метрового теста ходьбы или с стандартным индексом ходьбы Хаузера.
- Для оценки когнитивных функций используются тесты MMSE (минисхема психического состояния Фолштейна и Макхью), ACE (Адденбрукский когнитивный опросник) (у взрослых); у детей - тест Равена (стандартные прогрессивные матрицы, цветные прогрессивные матрицы; тест Векслера; школьный тест освоенности мышления; школьный тест умственного развития; Айзенка тест структуры интеллекта; график нервно-психического развития младенца и малыша; шкала психомоторного развития по Гриффиту; экспресс-методика оценки состояния ВПФ у детей по Л.С.Цветковой). У пациентов грудного и детского возраста могут использоваться шкалы развития.
- У пациентов с поведенческими или психиатрическими нарушениями, особенно у пациентов 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 наличии) должны быть тщательно задокументированы при каждом клиническом визите, с подтверждением ЭЭГ.

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

- 1) Речь (30-45 с)
  - Скажите предложение; например, «Привет, сегодня чудесный день» (три раза)
- 2) Движения рук
  - Сжимание и разжимание кистей (5-10 раз каждой)
  - Движение противопоставления большого пальца 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)
  - Ходьба: стопы одна за другой (15 с)
- 4) Письмо/рисование (ведущая рука)
  - Напишите предложение, 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)

- Прослеживание глазом (за пальцем): вверх, вниз, вправо, влево (два раза, оценивание скорости)

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

### 7.3. Шкалы оценки нетрудоспособности при НП-С

- Шкала оценки нарушений трудоспособности основана на выраженности неврологических проявлений заболевания. Данная шкала позволяет оценить прогрессирование заболевания и ответ на лечение миглустратом
- Шкала инвалидности НП-С оценивает нарушение функции в баллах, что обеспечивает количественную оценку общей «функциональной нетрудоспособности» пациентов НП-С.
- Существуют различные шкалы оценки нетрудоспособности при НП-С. Оригинальная шкала нетрудоспособности, сформулирована и опубликована Iturriaga с соавторами. В дальнейшем она была дополнена M.Pineda, модифицированная версия является наиболее широко используемой. Шкала, полученная на основе данных в когорте Национального института здравоохранения США (US NIH) является всеобъемлющей, требующей многочисленных лабораторных исследований и мало приемлема для применения в широкой клинической практике. Показано, что более подробная шкала не имеет большей клинической пользы, чем более простые версии.

### Модифицированная шкала инвалидности НП-С

<b>1. Способность к передвижению</b>	<b>Баллы</b>	<b>2. Речь</b>	<b>Баллы</b>
Нормальная	1	Нормальная	1
Самостоятельная походка	2	Мягкая дизартрия (понимаемая речь)	2
Помощь вне помещения	3	Тяжелая дизартрия (понятна семье)	3
Помощь внутри помещения	4	Невербальная коммуникация	4
Передвижение только с помощью инвалидного кресла	5	Отсутствие коммуникации	5
<b>2. Манипуляции руками</b>	<b>Баллы</b>	<b>Глотание</b>	<b>Баллы</b>
Нормальная	1	Нормальная	1
Легкая дисметрия/дистония (возможны самостоятельные манипуляции)	2	Периодическая дисфагия	2
Средней выраженности дисметрия/дистония (требуется помощь, может есть самостоятельно)	3	Ежедневная дисфагия	3

Тяжелая дисметрия/дистония (требуется помощь постоянно)	4	Назо-гастральный зонд или питание через гастростому	4
<b>Судороги</b>	<b>Баллы</b>	<b>Глазодвигательные нарушения</b>	<b>Баллы</b>
Редкие судорожные приступы	1	Замедление слежения взглядом	1
Судорожные приступы с применением антиэпилептических препаратов	2	Вертикальная офтальмоплегия	2
Приступы резистентные к антиэпилептическим препаратам	3	Тотальная офтальмоплегия	3

**8. Диспансерное наблюдение пациентов с НП-С. Периодичность повторных обследований .....**

Параметры	Периодичность повторных обследований
<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 КЭЭГ 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

**9. Прогноз** – при применении миглустата (завески) значительно улучшается.

**Профилактика** базируется на данных медико-генетического консультирования. Медико-генетический риск для sibсов пробанда составляет 25%.

**Пренатальная диагностика НПС** возможна, если имеются надежные молекулярно-генетические данные (генотип пробанда, типы мутаций у носителей). Диагноз может быть установлен на 10-12-й неделе беременности при молекулярно-генетическом исследовании биоптатов ворсин хориона. В ряде случаев определенную помощь может оказать исследование активности сфингомиелиназы в амниоцитах и биоптатах хориона с помощью биохимических методов, однако для проведения подобного анализа нужна культура клеток.

#### **10. Куда направлять больных с подозрением на болезнь Ниманна-Пика, тип С?**

При подозрении на болезнь Ниманна-Пика, тип С больных направлять на консультацию и отбора на обследование или госпитализацию по адресу:

125412 г. Москва, Ул. Талдомская, 2 Московский НИИ педиатрии и детской хирургии  
т. +7 (495) 483 20 92; +7 (495) 483 03 12

117997 г. Москва, Ленинский проспект, 117 Российская детская клиническая больница  
т. +7 (495) 936-91-46

Для лабораторной диагностики :Медико-генетический научный центр РАМН

115478, г. Москва, ул. Москворечье, 1, Лаборатория наследственных болезней обмена веществ т. +7 (499) 324- 20-04

Marc C. Patterson, Christian J. Hendriksz, Mark Walterfang, Frederic Sedel, Marie T. Vanier, Frits Wijburg on behalf of the NP-C Guidelines Working Group Recommendations for the diagnosis and management of Niemann–Pick disease type C: An update *Mol. Genet. Metab.* (2012), doi:10.1016/j.ymgme.2012.03.012

The NP-C Guidelines Working Group: Wraith JE, Baumgartner MR, Bembi B, Covanis A, Levade T, Mengel E, Pineda M, Sedel F, Topcu M, Vanier MT, Widner H, Wijburg F, Patterson MC. Recommendations on the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C. *Mol Gen Metab* 98(2009);152-165

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

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

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

M. Pineda a,\*, J.E. Wraith b, E. Mengel c, F. Sedel d, W.-L.Hwue, M. Rohrbach f, B. Bembi g, M. Walterfang h, G.C. Korenkei, T. Marquardt j, C. Luzy k, R. Giorgino k, M.C. Patterson l  
Miglustat in patients with Niemann-Pick disease Type C (NP-C): A multicenter observational retrospective cohort study; *Mol. Genet. Metab.* (2009), doi:10.1016/j.ymgme.2009.07.003

J. Imrie, S. Dasgupta, G.T. Besley, C. Harris, L. Heptinstall, S. Knight, M.T. Vanier, A.H. Fensom, C. Ward, E. Jacklin, C. Whitehouse, J.E. Wraith, The natural history of Niemann-Pick disease type C in the UK, *J. Inherit. Metab. Dis.* 30 (2007) 51–59

M.T. Vanier, G. Millat, Niemann–Pick disease type C, *Clin. Genet.* 64 (2003) 269–281.

C. Iturriaga, M. Pineda, E.M. Fernandez-Valero, M.T. Vanier, M.J. Coll, Niemann–Pick C disease in Spain: clinical spectrum and development of a disability scale, *J. Neurol. Sci.* 249 (2006) 1–6

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.[25]

J.E. Wraith, N. Guffon, M. Rohrbach, W.L. Hwu, G.C. Korenke, B. Bembi, C. Luzy, R. Giorgino, F. Sedel, Natural history of Niemann–Pick disease type C in a multicentre observational retrospective cohort study, *Mol. Genet. Metab.* 98(2009) 250–254.

J.E. Wraith, M.R. Baumgartner, B. Bembi, A. Covanis, T. Levade, E. Mengel, M. Pineda, F. Sedel, M. Topcu, M.T. Vanier, H. Widner, F.A. Wijburg, M.C. Patterson, Recommendations on the diagnosis and management of Niemann–Pick disease type C, *Mol. Genet. Metab.* 98 (2009) 152–165.

M.C. Patterson, F. Platt, Therapy of Niemann–Pick disease, type C, *Biochim. Biophys. Acta* 1685 (2004) 77–82.

M.C. Patterson, D. Vecchio, E. Jacklin, L. Abel, H. Chadha-Boreham, C. Luzy, R. Giorgino, J.E. Wraith, Long-term miglustat therapy in children with Niemann–Pick disease type C, *J. Child Neurol.* 25 (2010) 300–305.

- J.E. Wraith, D. Vecchio, E. Jacklin, L. Abel, H. Chadha-Boreham, C. Luzy, R. Giorgino, M.C. Patterson, Miglustat in adult and juvenile patients with Niemann–Pick disease type C: long-term data from a clinical trial, *Mol. Genet. Metab.* 99 (2010) 351–357.
- M.C. Patterson, D. Vecchio, H. Prady, L. Abel, J.E. Wraith, Miglustat for treatment of Niemann–Pick C disease: a randomised controlled study, *Lancet Neurol.* 6(2007) 765–772.
- M. Pineda, J.E. Wraith, E. Mengel, F. Sedel, W.L. Hwu, M. Rohrbach, B. Bembi, M. Walterfang, G.C. Korenke, T. Marquardt, C. Luzy, R. Giorgino, M.C. Patterson, Miglustat in patients with Niemann–Pick disease Type C (NP-C): a multicenter observational retrospective cohort study, *Mol. Genet. Metab.* 98 (2009) 243–249.
- L. Tyvaert, T. Stojkovic, J.M. Cuisset, M.T. Vanier, J.C. Turpin, J. De Seze, P. Vermersch, Presentation of Niemann–Pick type C disease with psychiatric disturbance in an adult, *Rev Neurol (Paris)* 161 (2005) 318–322
- F.A. Wijburg, F. Sedel, M. Pineda, C. Hendriksz, M. Fahey, M. Watlerfang, M.C. Patterson, J.E. Wraith, M.D. Kolb, Development of a suspicion index to aid diagnosis of Niemann–Pick disease type C, *Neurology* Published online before print April 18, 2012, doi:10.1212/WNL.0b013e3182563b82.
- X. Jiang, R. Sidhu, F.D. Porter, N.M. Yanjanin, A.O. Speak, D.T. teVruchte, F.M. Platt, H. Fujiwara, D.E. Scherrer, J. Zhang, D.J. Dietzen, J.E. Schaffer, D.S. Ory, A sensitive and specific LC-MS/MS method for rapid diagnosis of Niemann–Pick C1 disease from human plasma, *J. Lipid Res.* 52 (2011) 1435–1445.
- F.D. Porter, D.E. Scherrer, M.H. Lanier, S.J. Langmade, V. Molugu, S.E. Gale, D. Olzeski, R. Sidhu, D.J. Dietzen, R. Fu, C.A. Wassif, N.M. Yanjanin, S.P. Marso, J. House, C. Vite, J.E. Schaffer, D.S. Ory, Cholesterol oxidation products are sensitive and specific blood-based biomarkers for Niemann–Pick C1 disease, *Sci. Transl. Med.* 2 (2010) 56ra81
- N. Belmatoug, A. Burlina, P. Giraldo, C.J. Hendriksz, D.J. Kuter, E. Mengel, G.M. Pastores, Gastrointestinal disturbances and their management in miglustat treated patients, *J. Inher. Metab. Dis.* 34 (2011) 991–1001.
- H. Champion, U. Ramaswami, J. Imrie, R.H. Lachmann, J. Gallagher, T.M. Cox, J.E. Wraith, Dietary modifications in patients receiving miglustat, *J. Inher. Metab. Dis.* (2010), doi:10.1007/s10545-008-0923-9 [Epub ahead of print].
- M. Pineda, E. Mengel, J.E. Wraith, F.A. Wijburg, M.T. Vanier, B. Schwierin, A. Muller, M. Silkey, R. Giorgino, M. Patterson, Data update from the international disease registry for Niemann–Pick disease type C, Presented at the 21st Meeting of the European Neurological Society (ENS), 2011, p. P 627.