Клинические рекомендации – Болезнь Ниманна-Пика тип С – 2024-2025-2026 (14.10.2024) – Утверждены Минздравом РФ

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: E75.2
Год утверждения (частота пересмотра): 2024
Возрастная категория: Взрослые, Дети
Пересмотр не позднее: 2026
ID: 294
По состоянию на 14.10.2024 на сайте МЗ РФ
Официально применяется с 01.01.2025 в соответствии с Постановлением Правительства РФ от 17.11.2021 N 1968

Разработчик клинической рекомендации

- Ассоциация медицинских генетиков
- Союз педиатров России

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ

Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
ВНПВ – вертикальный надъядерный паралич взора
ВЭЖХ-МС/МС – высокоэффективная жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией
ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза
ГХ-МС – газовая хроматография масс-спектрометрия
ИВ НП-С – индекс вероятности НП-С
КТ – компьютерная томография
ЛПВП – липопротеины высокой плотности
ЛПНП – липопротеины низкой плотности
ЛСМ 509 – лизосфингомиелин 509
МНО – международное нормализованное отношение
МРТ – магнитно-резонансная томография
НП-С – болезнь Ниманна-Пика типа С
ПТВ – протромбиновое время
ПТИ – протромбиновый индекс
СДГ – саккадические движения глаз
СРД – субстрат редуцирующая терапия
УЗИ – ультразвуковое исследование
ЩФ – щелочная фосфатаза
MLPA – мультиплексная лигазная реакция

Термины и определения

Субстрат-редуцирующая терапия – пожизненное введение препарата, влияющего на метаболизм накапливаемых субстратов, у пациентов с нарушением обмена веществ.

Лизосомные болезни накопления – группа наследственных моногенных заболеваний, связанных с нарушением функции лизосом.

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группы заболеваний или состояний)

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Болезнь Ниманна-Пика, типа С (НП-С) является редким наследственным мультисистемным заболеванием. Характерные неврологические проявления НП-С – глазодвигательные расстройства в виде нарушений саккадических движений глаз (СДГ) или вертикального надъядерного паралича взора (ВНПВ), мозжечковые нарушения (атаксия, дисметрия), дистония, дизартрия, дисфагия и геластическая катаплексия. Также у пациентов часто наблюдаются судорожные приступы, развивается эпилепсия [1-7, 19, 20]. Обычно начало неврологических проявлений приходится на детский возраст, хотя все большее количество случаев выявляется и диагностируется в зрелом возрасте в связи с поздним появлением 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. В сентябре 2012 были опубликованы обновленные рекомендации, выработанные в ходе очередного совещания в Париже, Франция группой международных экспертов, в 2018 году обновлены рекомендации по селективному скринингу и диагностике и лечению НП-С [8, 19, 20].

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 [20].

При наличии соответствующей клинической картины диагноз подтверждается биохимическими и молекулярно-генетическими методами [4, 8, 19, 20].

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Причиной заболевания являются патогенные варианты в генах NPC1 (в 95% случаев) или NPC2 (около 4% случаев), что ведет к нарушению внутриклеточного транспорта липидов и накоплению холестерина и гликосфинголипидов в головном мозге и других тканях. Тип наследования аутосомно-рецессивный [13].

Гены NPC1 и NPC2 кодируют белки клеточной мембраны, отвечающие за транспорт холестерина и липидов внутрь клетки. NPC1 относится к семейству генов, кодирующих мембранно-связанные стеролчувствительные белки. На клеточных моделях при дефектах NPC1 установлено нарушение внутриклеточного транспорта (эффлюкса) свободного холестерина, поглощаемого клетками с фракциями липопротеинов низкой плотности. Внутрилизосомное накопление холестерина ингибирует активность сфингомиелиназы и приводит к накоплению сфингомиелина в клетках паренхиматозных органов (печени, селезенки, почках) и нервной системе. При микроскопии во всех органах обнаруживаются "пенистые" клетки, так называемые клетки Ниманна-Пика. При использовании специфических окрасок цитоплазма гистиоцитов приобретает цвет морской волны ("sea-blue histiocytes") из-за отложения липопигмента или цероида. Однако эти клетки не так типичны для болезни НП-С, как для типов А и В [1, 12].

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Заболевание панэтническое. Частота заболевания составляет в среднем 0,66-0,83 на 100000 живых новорожденных [13].

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

E75.2 – Другие сфинголипидозы.

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

НП-С относится к лизосомным болезням накопления, подгруппе сфинголипидозов. Классификация НП-С основана на возрасте манифестации заболевания [12, 13]. В настоящее время приняты следующие формы НП-С: 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) [3, 12, 13].

1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

НП-С является мультисистемным заболеванием. Клинические проявления, которые указывают на возможный диагноз НП-С, включают в себя висцеральные, неврологические и психиатрические симптомы. Выраженность клинических проявлений НП-С в разном возрасте приведена в Приложении А3.2.

Часто наблюдается различное клиническое течение НП-С у сибсов, несмотря на тождественность генотипа и биохимического фенотипа [8, 12, 13]. Пациенты, родившиеся с тяжелой перинатальной формой, могут иметь сибсов с началом неврологических проявлений в детском или подростковом возрасте.

Неврологические проявления

Неврологические нарушения при НП-С часто развиваются постепенно, дебютируя 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 остановка речевого развития, в части случаев регресс речевых навыков с задержкой общего когнитивного и/или моторного развития или без таковой [3, 5, 8, 13, 19, 45].

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 [1-8, 13, 19].

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

Дистония связана с поражением полосатого тела и часто манифестирует фокальной дистонией, поражающей кисти и лицо. Генерализованная дистония может проявляться нарушением походки, патологическими позами. Острый миоклонус или миоклонический тремор могут развиваться по мере 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.

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

Окуломоторные нарушения являются отличительным признаком НП-С, наблюдаются у 81% пациентов по результатам крупномасштабного ретроспективного исследования [9], обычно начинаются в старшем младенческом возрасте с нарушения саккадических движений глаз (СДГ). Нарушения СДГ 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 [3, 8, 12, 13, 16, 29]. 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 [13, 19], 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 подтверждает 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 [3, 13, 19]. 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 [13, 19], 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, генерализированные, абсансы, миоклонические, тонико-клонические); приступы могут значительно отличаться по интенсивности и частоте.

Нейросенсорная тугоухость часто встречается на практике [12, 13, 46, 47].

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 [12, 13, 19].

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 [1, 7, 13, 19].

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 [15, 19, 23, 27].

Психиатрические проявления

Пациенты с НП-С с началом заболевания в подростковом/взрослом возрасте часто

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

дебютируют психическими проявлениями, также сообщалось о пациентах с манифестацией заболевания в юношеском возрасте с поведенческими отклонениями в анамнезе и другими проявлениями, обращавшихся позже по поводу психических заболеваний [15].

У пациентов с началом заболевания в юношеском возрасте часто наблюдаются проблемы поведения, нарушение обучения, расстройство экспрессивной речи, синдром дефицита внимания с гиперактивностью [1, 2, 7, 13, 19].

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 [19, 20].

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 [12, 13, 19].

Сообщалось о других серьезных психических проявлениях, включая депрессию, биполярное и обсессивно-компульсивное расстройства [8, 9, 13, 15, 24].

Взрослые в возрасте старше 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 [19].

Висцеральные проявления. Висцеральные симптомы НП-С включают в себя поражения 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 у ряда пациентов описано незначительное/умеренное повышение активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы в крови и (синдром цитолиза). Кроме того, сообщалось о случаях 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 [17]. В 10% случаев при ранней манифестации НП-С имеет молниеносное течение с развитием печеночной недостаточности и летальным исходом в течение первого года жизни [17, 19, 20].

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 [15]. Однако эти данные не отражают истинную распространенность гепатоспленомегалии, потому что ультразвуковое исследование органов брюшной полости часто не проводилось [15].

В то время как спленомегалия практически всегда наблюдается при НП-С, гепатомегалия реже наблюдается у взрослых [19]. 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

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

[19].

Поражение легких в виде инфильтрации пенистыми макрофагами связано с легочным альвеолярным протеинозом, как правило, наблюдается исключительно у пациентов с ранним началом заболевания или у пациентов с мутациями в гене NPC2, в отличие от пациентов с NPC1, у которых респираторные осложнения обычно возникают из-за рецидивирующих аспираций и инфекций. [13, 19, 48]. 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.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Диагноз НП-С устанавливается на основании совокупности: анамнестических данных, клинических данных, результатов лабораторного исследования (биохимического и молекулярно-генетического анализа). В клинической диагностике помогают шкалы оценки индекса вероятности диагноза НП-С, приведенные в Приложении Г1, Г2.

2.1. Жалобы и 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, холестаз и гепатоспленомегалия, которые могут разрешаться с возрастом. В дальнейшем такие пациенты могут манифестировать неврологическими или психиатрическими симптомами [13, 19].

В семье могут наблюдаться случаи мертворождения, внутриутробной гибели плода от неустановленных причин [13, 19].

До развития выраженных неврологических проявлений на начальных этапах заболевания отмечаются неуклюжесть и частые падения по причине глазодвигательных нарушений [13, 15, 19].

2.2. Физикальное обследование

- Рекомендуется всем пациентам с подозрением на НП-С проведение полного комплексного обследования для верификации диагноза, включающего в себя: оценку антропометрических показателей (возможно пониженное питание, отставание в росте); оценку неврологического статуса, включая обязательную оценку околумоторных функций и функции глотания; оценка психомоторного и речевого развития с целью выявления задержки психо-речевого развития, отставания в моторном развитии, когнитивных или психических нарушений; оценка висцеральных нарушений (желтуха, холестаз, гепатоспленомегалия) [3, 19, 30-32].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

2.3. Лабораторные диагностические исследования

- Рекомендуется исследование уровня оксистеролов (холестан-3-бета, 5-альфа, 6-бета-триола и 7-кетохолестерина) в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии тандемной масс-спектрометрии (комплекс исследований для диагностики болезни Ниманна-Пика, тип С) в качестве диагностических тестов первой линии всем пациентам с клиническими признаками болезни Ниманна Пика, тип С с целью верификации диагноза [3, 8, 13, 19, 20, 30-32].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: повышение уровня продуктов окисления холестерина (холестан-3,5,6-триола и

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

7-кетостерола) у людей с патогенными вариантами 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) [3, 8, 19, 20].

- Рекомендуется исследование уровня лизосфинголипидов (лизосфингомиелина, лизосфингомиелина-509, лизоглоботриазилсфингозина и гексаилсфингозина) в пятнах высушенной крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии тандемной масс-спектрометрии (комплекс исследований для диагностики болезни Ниманна-Пика, тип С) всем пациентам при клиническом подозрении на болезнь Ниманна-Пика, тип С в качестве диагностических тестов первой линии с целью верификации диагноза [8, 19, 20, 33].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: 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 [8, 19, 20, 33]. Правила забора крови на стандартную карточку-фильтр приведены в Приложении А3.3. Определить эти соединения можно с помощью метода ГХ-МС или ВЭЖХ-МС/МС [3, 8, 19, 20].

- Рекомендуется определение мутаций в гене NPC1 (и в гене NPC2 – при необходимости) в крови методом секвенирования по Сенгеру (комплекс исследований для диагностики болезни Ниманна-Пика, тип С) пациентам с клиническими и биохимическими признаками болезни Ниманна-Пика, тип С в процессе постановки диагноза с целью молекулярно-генетического подтверждения диагноза [3, 8, 19, 20, 32].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: болезнь НП-С обусловлена патогенными/вероятно патогенными вариантами генов NPC1 и NPC2. 95% случаев связаны с нуклеотидными заменами в гене NPC1 (локус 18q11-q12), около 4% случаев – с вариантами в гене NPC2 (локус 14q24), примерно в 1% случаев молекулярно-генетический дефект идентифицировать не удается. В гене NPC1 описано более 300 нуклеотидных замен, около 60 различных полиморфных вариантов. Известно несколько относительно распространенных вариантов в гене NPC1, которые локализованы в 20-22 экзонах гена (p.Ile1061Thr, p.Ser954Leu и p.Pro1007Ala.), но, в большинстве случаев, требуется полное секвенирование кодирующих экзонов генов NPC1 и NPC2. Информативность такого тестирования составляет около 94%. Также могут применяться методы секвенирования нового поколения (NGS) – анализ панелей генов или клинического/полного экзома.

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 выявлен только один патогенный/вероятно патогенный вариант в гене NPC1 или NPC2 должны быть тщательно обследованы, и мнение о диагнозе или варианте носительства заболевания составляется коллегиально.

Поиск патогенных/вероятно патогенных вариантов (особенно для гена NPC1) может быть затруднительным и может требовать комбинированных исследований ДНК и кДНК, а также определения последовательности промоутеров 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.

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

В ряде случаев диагноз болезнь Ниманна-Пика, типа С может быть установлен на основании характерной клинической картины, повышенного уровня биомаркеров и наличия одного патогенного варианта.

- Рекомендуется проведение общего (клинического) анализа крови развернутого всем пациентам с клиническими признаками Ниманна-Пика, тип С в процессе постановки диагноза с целью оценки основных параметров кроветворения, оценки поражения сердечно-сосудистой системы и выявления возможных инфекционных процессов [8, 13, 17, 19, 20, 38].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: проводят исследование уровня общего гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в крови, оценка гематокрита, исследование скорости оседания эритроцитов, дифференцированный подсчет лейкоцитов (лейкоцитарная формула)).

- Рекомендуется проведение анализа крови биохимического общетерапевтического всем пациентам с клиническими признаками болезни Ниманна-Пика, тип С в процессе постановки диагноза с целью диагностики печеночной недостаточности, оценки состояния внутренних органов [3, 8, 13, 17, 19, 20, 38, 40].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: проводят (определение активности аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, гамма-глютамилтрансферазы в крови, исследование уровня общего билирубина, билирубина связанного (конъюгированного), холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности, холестерина липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, альбумина, глюкозы, креатинина, общего белка, натрия, калия, общего кальция, фибриногена в крови) в редких случаях при развитии печеночной недостаточности выявляют снижение в крови показателей, отражающих синтетическую функцию печени: альбумина, фибриногена, лабораторные показатели, определяемые для оценки внешнего пути свертывания крови, холестерина и др. [3, 8, 13, 17, 19, 20]. В более старшем возрасте лабораторные изменения могут отсутствовать или наблюдается умеренное повышение активности АЛТ, АСТ в крови, триглицеридов, снижение ЛПНП и ЛПВП [3, 19, 20]. В любом возрасте может наблюдаться развитие тромбоцитопении, что обусловлено гиперспленизмом [3, 19, 20].

- Рекомендуется исследование коагулограммы (ориентировочного исследования системы гемостаза) всем пациентам с клиническими признаками болезни Ниманна-Пика, тип С в процессе постановки диагноза с целью оценки показателей свертываемости крови [8, 13, 17, 19, 20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: необходимо проводить определение активированного частичного тромбопластинового времени, тромбинового времени в крови, протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, исследование уровня фибриногена в крови.

- Рекомендуется проведение исследования уровня альфа-фетопротеина в сыворотке крови пациентам с клиническими признаками болезни Ниманна-Пика, тип С в процессе постановки диагноза в качестве дополнительного диагностического признака и в динамическом наблюдении в связи с вероятности развития карциномы печени [47, 49].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: в динамике исследование проводится, в среднем, 1 раз в год

- Рекомендуется проведение общего (клинического) анализа мочи пациентам с клиническими признаками болезни Ниманна-Пика, тип С в процессе постановки диагноза с целью оценки состояния мочевыводящих путей и почек [19].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

Комментарий: у пациентов с НП-С возможно развитие нейрогенного мочевого пузыря, рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей, никтурии, неполной эвакуации мочи.

2.4. Инструментальные диагностические исследования

- Рекомендуется проведение магнитно-резонансной томографии головного мозга пациентам с клиническими признаками болезни Ниманна Пика, тип С в процессе постановки диагноза с целью выявления поражения головного мозга [8, 12, 13, 19, 20, 38].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: возможно проведение магнитно-резонансной томографии головного мозга с контрастированием. Магнитная резонансная томография (МРТ) головного мозга у пациентов с НП-С с поздним началом неврологических расстройств часто выявляет церебральную и/или мозжечковую атрофию, а также гиперинтенсивный сигнал от перивентрикулярного 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 [8, 19, 20, 40].

- Рекомендуется проведение электроэнцефалографии пациентам с клиническими признаками болезни Ниманна Пика, тип С в процессе постановки диагноза с целью своевременной диагностики эпилепсии [8, 19, 20, 43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: возможно проведение электроэнцефалографии с видеомониторингом, при необходимости. С целью назначения противоэпилептической терапии необходима консультация врача-невролога.

- Рекомендуется проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости (комплексного) всем пациентам с клиническими признаками болезни Ниманна Пика, тип С в процессе постановки диагноза с целью выявления сплено-/гепатоспленомегалии [19, 20, 38].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: также – для выявления признаков карциномы печени. При возможности – дополнительно проводят эластометрию печени [47].

- Рекомендуется проведение электронейромиографии стимуляционной одного нерва пациентам с клиническими признаками болезни Ниманна Пика, тип С в процессе постановки диагноза с целью диагностики полинейропатии [38, 39].

Комментарии: количество исследуемых нервов определяется клинической ситуацией.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется проведение протонной магнитно-резонансной спектроскопии пациентам с клиническими признаками болезни Ниманна Пика, тип С в процессе постановки диагноза с целью первоначальной оценки степени поражения головного мозга, в динамике – с целью мониторинга прогрессирования заболевания, а также оценки эффективности терапии [38, 40].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: H-MRSI позволяет одновременно измерять интенсивность сигналов N-ацетил аспартата (NA), соединений, содержащих холин (Cho), креатин и фосфокреатин (Cre), лактата (Lac). У пациентов с НП-С наблюдается снижение уровня NA/Cre в лобной и теменной коре,

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

повышение уровня Cho/Cre в лобной коре и полуовальном центре мозга. Также была обнаружена корреляция между баллами по шкале клинического стадирования НП-С и отклонениями в результатах H-MRSI. H-MRSI показывает диффузное поражение головного мозга у пациентов с НП-С, соответствующее патологическим особенностям заболевания. H-MRSI является объективным и чувствительным инструментом для неврологической оценки пациентов с НП-С [40].

- Рекомендуется проведение тональной аудиометрии пациентам с клиническими признаками болезни Ниманна Пика, тип С в процессе постановки диагноза с целью оценки слуха [19, 42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: с целью оценки слуха также могут проводиться следующие исследования: исследование вызванной отоакустической эмиссии, исследование коротколатентных вызванных потенциалов, регистрация вызванных акустических ответов мозга на постоянные модулированные тоны (ASSR тест).

- Рекомендуется проведение электроокулографии пациентам с клиническими признаками болезни Ниманна Пика, тип С в процессе постановки диагноза с целью регистрации и оценки саккадических движений глаз [19, 36].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: характерными неврологическими проявлениями НП-С являются нарушение саккадических движений глаз или вертикальный надъядерный паралич взора.

- Рекомендуется проведение рентгенографии легких (рентгенографии легких цифровой) и/или спиральной компьютерной томографии легких пациентам с клиническими признаками болезни Ниманна Пика, тип С в процессе постановки диагноза при необходимости (подозрение на поражение легких) с целью своевременного его выявления, определения характера и оценки объема [37, 50, 51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: у пациентов могут наблюдаться частые рецидивирующие инфекции нижних дыхательных путей, диффузная интерстициальная инфильтрация легких.

Исследования могут проводиться в динамике при клинической необходимости (подозрение на поражение легких).

- Рекомендовано рассмотреть проведение исследования диффузионной способности легких пациентам с клиническими признаками болезни Ниманна Пика, тип С при подозрении на интерстициальное поражение легких с целью своевременной диагностики и динамического контроля [52, 53].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: легочные объемы у пациентов с клиническими признаками болезни Ниманна Пика, тип С при наличии поражения легочного интерстиция чаще всего остаются нормальными.

- Рекомендовано рассмотреть проведение Трахеобронхоскопии (видеотрахеобронхоскопии) и цитологическое исследование лаважной жидкости, микроскопическое исследование лаважной жидкости пациентам с клиническими признаками болезни Ниманна Пика, тип С при подозрении на интерстициальное поражение легких с целью дополнительного подтверждения диагноза (обнаружения мультивакуольных ("пенистых") макрофагов (гистиоцитов, клеток Ниманна-Пика) в жидкости бронхо-альвеолярного лаважа [52, 53].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

2.5. Иные диагностические исследования

Характерные для НП-С висцеральные симптомы (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 болезнь Зандхоффа, болезнь Гоше типа 2, 3, болезнь Ниманна-Пика тип А и В, болезнь Тея-Сакса, недостаточность кислой липазы [1, 3, 8, 12, 13, 19, 20].

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, с билиарной атрезией и метаболическими нарушениями: галактоземией, дефицитом а-1-антитрипсина, тирозинемией тип 1, цитрулинемией 2 типа, прогрессирующим семейным внутрипеченочным холестазом 3 типа, митохондриальными нарушениями, синдромом Алажиль и другие наследственные болезни с поражением печени [3, 17, 19].

При болезни Вильсона и некоторых других болезнях накопления металлов, цирроз печени также может ассоциироваться с поздно возникающей нейродегенерацией [3, 8, 19].

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 [1, 14, 16, 24, 28].

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. 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 [3, 8, 19, 20].

- Не рекомендуется проведение патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала печени, костного мозга или селезенки пациентам с клиническими признаками болезни Ниманна-Пика тип С для подтверждения диагноза с целью предотвращения развития тяжелых осложнения и ухудшения состояния пациента [19, 20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: 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.

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный всем пациентам с клиническими признаками болезни Ниманна-Пика, тип С с целью проведения дифференциально-диагностического поиска среди других наследственных болезней и определения оптимального объема генетических исследований [19, 43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный всем пациентам с

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

клиническими признаками болезни Ниманна-Пика, тип С с целью диагностики сопутствующей неврологической патологии и определения тактики дальнейшей терапии [19, 43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный пациентам с клиническими признаками болезни Ниманна-Пика, тип С с целью диагностики сопутствующей патологией органов зрения и определения тактики дальнейшей терапии [19, 36, 43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-педиатра или врача-терапевта первичный всем пациентам с клиническими признаками болезни Ниманна-Пика, тип С с целью диагностики сопутствующей терапевтической патологии, оценки общего состояния здоровья и определения тактики дальнейшей терапии [19, 43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: так же возможно проведение приема (осмотра, консультации) врача общей практики (семейного врача).

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-гастроэнтеролога первичный пациентам с клиническими признаками болезни Ниманна-Пика, тип С с целью диагностики сопутствующей гастроэнтерологической патологии и определения тактики дальнейшей терапии [19, 43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога и/или врача сурдолога-оториноларинголога первичный пациентам с клиническими признаками болезни Ниманна-Пика, тип С с целью диагностики сопутствующей патологии ЛОР-органов [38, 42, 44].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-психиатра/врача-психиатра детского первичный пациентам с клиническими признаками болезни Ниманна-Пика, тип С с целью диагностики сопутствующей психиатрической патологии и решения вопроса о необходимости назначения терапии [19, 43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-диетолога первичный пациентам с клиническими признаками болезни Ниманна-Пика, тип С с целью формирования плана диетотерапии, назначения лечебного питания [19, 43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный всем пациентам с клиническими признаками болезни Ниманна-Пика, тип С в процессе постановки диагноза, а также их семьям и/или законным представителям с целью оказания клинико-психологической помощи [8, 19].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Лечение НП-С включает патогенетическую и симптоматическую терапию. Следует учитывать, что эффект от патогенетической терапии во многом зависит от возраста начала

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

лечения и позволяет замедлить прогрессирование заболевания, но не остановить его полностью. Для клинической оценки двигательных на фоне проводимой терапии можно применять стандартный видео протокол, приведенный в Приложении Г3.

3.1. Патогенетическое лечение

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-генетика (или другого специалиста, имеющего опыт лечения пациентов с болезнью Ниманна-Пика, тип С) первичный и повторный (при необходимости) всем пациентам с болезнью Ниманна-Пика, тип С с целью назначения патогенетического лечения и контроля его эффективности и безопасности [19, 43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: назначение и корректировку патогенетического лечения может осуществлять врач-генетик, врач-терапевт/врач-педиатр, врач общей практики (семейный врач), врач-невролог или другой специалист, имеющий опыт лечение пациентов с болезнью Ниманна Пика, тип С.

- Рекомендуется назначение/корректировка субстрат-редуцирующей терапии препаратом A16AX миглустат** всем пациентам с установленным диагнозом болезнь Ниманна-Пика, тип С, согласно инструкции по применению, с целью проведения патогенетической терапии и замедления прогрессирования заболевания [9-11, 21, 22].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: пациентам в возрасте 4-12 лет, имеющим неврологические нарушения, доза миглустата** рассчитывается исходя из площади поверхности тела (приложение А3.4); пациентам 12-ти лет и старше, имеющим неврологические нарушения, рекомендованная дозе миглустата** составляет 200 мг 3 раза в день для достижения терапевтического эффекта. Миглустат** (N-бутил-деоксинойиримицин; NB-DNJ) является небольшой молекулой иминосахара, которая действует как конкурентный ингибитор фермента, глюкозирцерамидсинтазы, который катализирует первый фиксированный этап синтеза гликосфинголипидов (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 [9-11, 22]. Данные клинических исследований с применением миглустата** обобщены в Приложении А3.5 [22]. 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 [3, 8-11, 19, 23].

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

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

- Рекомендуется изменение диеты и/или уменьшение дозы миглустата** и/или назначение препаратов группы A07DA (препараты, снижающие моторику желудочно-кишечного тракта), например, лоперамид** пациентам с болезнью Ниманна-Пика, тип С, получающим терапию миглустатом** и имеющим признаки поражения желудочно-кишечного тракта, с целью коррекции нежелательных реакций [3, 18].

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: может наблюдаться длительная диарея, абдоминальные боли. Лечение симптоматическое, возможно назначение спазмолитической терапии, по показаниям.

- Рекомендуется прекращение патогенетической терапии препаратом миглустат** пациентам с болезнью Ниманна-Пика, тип С, у которых развиваются серьезные нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта с целью предотвращения ухудшения состояния пациентов [3, 18, 19].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: целесообразность продолжения лечения миглустатом** пациентов с тяжелыми прогрессирующими нарушениями, приведшими к наступлению глубокой психоневрологической инвалидизации неочевидна, и нуждается в дальнейшем обсуждении.

Решение о внесении изменений или прекращении терапии миглустатом**, должны основываться на индивидуальных характеристиках пациента и приниматься совместно специалистом в области метаболических заболеваний, а также родителями и членами семьи [3, 18, 19].

3.2. Симптоматическое лечение

По симптоматической терапии НП-С нет рандомизированных контролируемых исследований. Все приведенные ниже рекомендации отражают экспертное мнение специалистов из разных стран.

- Рекомендуется для лечения неврологических осложнений, эпилепсии, психических нарушений прием препаратов согласно клиническим рекомендациям, разработанным для соответствующей патологии [3, 8, 12, 13, 19, 23].

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: см. Приложение А3.6

- Рекомендуется мониторинг функции глотания у пациентов с болезнью Ниманна Пика, тип С, которые относятся к группе риска по аспирации с целью обеспечения достаточного поступления жидкости и калорий [3, 8-11, 21, 29, 34].

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: Вопрос об организации питания и и/или лечении дисфагии должен быть решен как можно раньше, при этом рекомендованы следующие меры: более мягкая или густая пища, зондовое питание, проведение A16.16.034 Гастростомии/A16.16.034.001 Гастростомия с использованием видеоэндоскопических технологий/A16.16.034.003 Лапароскопическая гастростомия (для того, чтобы обеспечить достаточное поступление жидкости и калорий).

- Рекомендуется пациентам с НП-С, в случае развития вторичной легочной патологии в результате аспирации, назначение Антибактериальные препараты системного действия (Код АТХ J01) для предотвращения развития осложнений [3, 8-11, 21, 29].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется пациентам с НП-С, имеющих данный симптом, для уменьшения слюнотечения применять атропин** (Код АТХ A03BA01) перорально, инъекции ботулинического

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

токсина типа А** ботулинического токсина типа А-гемагглютинин комплекс** (Код АТХ M03AX01) в околоушную или подчелюстную железу [3, 19].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: необходима консультация врача-невролога.

- Рекомендуется взрослым пациентам с НП-С, имеющих данный симптом, для коррекции нарколепсии, инверсии сна и/или синдрома обструктивного апноэ во сне, применение мелатонина (Код АТХ N05CH01) Детям с НП-С – при значительных нарушениях сна #мелатонин (Код АТХ N05CH01) может быть рекомендован в дозах от 2,5 до 10 мг за 20-30 минут перед желаемым сном, вне еды и минимум через 1 час после других лекарственных препаратов [64], или лечение методом создания постоянного положительного давления в дыхательных путях (CPAP-терапия) (при синдроме обструктивного апноэ во сне) [3, 19].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется пациентам с НП-С с экстрапирамидными нарушениями применение препаратов группы другие антипсихотические средства (Код АТХ N05AX) и регулярный прием (осмотр, консультация) врача-невролога с целью минимизации прогрессирования любых сопутствующих экстрапирамидных проявлений [8, 19, 24, 28].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: психоз часто поддается лечению антипсихотическими лекарственными препаратами, хотя у некоторых пациентов с НП-С наблюдается отсутствие ответа на лечение или даже парадоксальное ухудшение.

- Рекомендуется пациентам с НП-С, для лечения биполярных аффективных расстройств, стабилизаторы настроения, такие как вальпроевая кислота** (Код АТХ N03AG01) (взрослым пациентам), а для терапии депрессии назначение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (Код АТХ N06AB) [8, 19].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: препараты назначаются при отсутствии противопоказаний

- Рекомендуется всем пациентам с НП-С раннего возраста (новорожденные и дети первых лет жизни), при хроническом активном гепатите с холестатическим синдромом лечение препаратом урсодезоксихолевой кислоты (Код АТХ A05AA02) (суспензия) в дозе 10 мг/кг/сут. или 15 мг/кг 2 раза в день (или 30 мг/кг/сут.) [35].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 4)

- Рекомендуется всем пациентам с НП-С раннего возраста с заместительной целью назначаются жирорастворимые витамины (ретинол** (Код АТХ A11CA01), колекальциферол** (Код АТХ A11CC05), витамин Е (Код АТХ A11HA03) и менадиона натрия бисульфит** (Код АТХ B02BA02) или фитоменадион) (Код АТХ B02BA01) [3].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)

- Не рекомендуется всем пациентам с НП-С в случае развития печеночной недостаточности проведение трансплантации печени [17, 19].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: 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 [3, 8, 19].

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный и повторный (при

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

необходимости) пациентам с болезнью Ниманна Пика, тип С, при наличии показаний, с целью назначения симптоматического лечения и контроля его эффективности и безопасности [50].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный и повторный (при необходимости) пациентам с болезнью Ниманна Пика, тип С, при наличии показаний, с целью назначения симптоматического лечения и контроля его эффективности и безопасности [36].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-педиатра или врача-терапевта первичный и повторный (при необходимости) пациентам с болезнью Ниманна Пика, тип С с целью назначения симптоматического лечения и контроля его эффективности и безопасности [50].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога и/или врача сурдолога-оториноларинголога первичный и повторный (при необходимости) пациентам с болезнью Ниманна Пика, тип С с целью назначения симптоматического лечения и контроля его эффективности и безопасности [54].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-психиатра/врача-психиатра детского первичный и повторный (при необходимости) пациентам с болезнью Ниманна Пика, тип С с целью назначения симптоматического лечения и контроля его эффективности и безопасности [50].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-гастроэнтеролога первичный и повторный (при необходимости) пациентам с болезнью Ниманна Пика, тип С, при наличии показаний, с целью назначения симптоматического лечения и контроля его эффективности и безопасности [50].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-диетолога первичный и повторный (при необходимости) пациентам с болезнью Ниманна Пика, тип С, при наличии показаний, с целью формирования/коррекции плана диетотерапии, назначения лечебного питания, контроля его эффективности и безопасности [50].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

3.3. Диетотерапия

- Рекомендуется для устранения или уменьшения выраженности диспептических расстройств таких как, диарея, тошнота, рвота, снижения веса, боли в животе при лечении миглустатом** соблюдение диеты с пониженным содержанием дисахаридов и олигосахаров [3, 13, 19].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии. При применении препарата миглустат** у пациентов с НПС могут наблюдаться диарея, боли в животе, метеоризм связанные с блокированием фермента, расщепляющего ди- и олигосахариды. в первые недели начала терапии, с последующим с ее расширением за счет продуктов, указанных в колонке "ОГРАНИЧИТЬ" (приложение А3.7). На первом этапе назначения субстрат редуцирующей терапии желательно назначение пробиотиков, которые снижают риск возникновения желудочно-кишечных проблем и улучшают работу кишечника.

Назначение диеты проводят в три последовательных этапа:

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

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 миглустат** и обеспечивает достаточное поступление необходимых веществ и энергии для нормального функционирования организма [3, 18].

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-физиотерапевта и/или прием (осмотр, консультация) врача по лечебной физкультуре и/или врача физической и реабилитационной медицины и/или врача по медицинской реабилитации для разработки индивидуального курса реабилитации, включающего массаж, лечебную физкультуру, физиотерапевтические процедуры пациентам с болезнью НП-С [3, 19].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется реабилитационные курсы (общий массаж медицинский, лечебная физкультура при заболеваниях центральной нервной системы и головного мозга, Лечебная физкультура при заболеваниях периферической нервной системы, желательно проводить в условиях дневного стационара проводится с частотой 3-4 раза в год, длительность – определяется тяжестью состояния и ответом на проводимые мероприятия [3, 19].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: возможно рассмотреть – лечебную физкультуру при заболеваниях центральной нервной системы и головного мозга, лечебную физкультуру с использованием аппаратов и тренажеров при заболеваниях ЦНС и головного мозга, коррекцию нарушения двигательной функции при помощи биологической обратной связи, пособие по восстановлению позо-статических функций, динамическую проприокоррекцию.

- Рекомендуется прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный/повторные, занятия с педагогами-дефектологами, медицинскими логопедами (психолого-педагогическая помощь) детям с НП-С в комплексе реабилитационных мероприятий. с проведением регулярной оценки когнитивного статуса пациентов с целью определения возможной формы обучения (коррекционный класс) и адаптации пациента [3, 19, 55, 56].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Коррекционно-педагогическое воздействие определяется в зависимости от тяжести и длительности течения болезни, структуры нарушений здоровья, степени недоразвития познавательной деятельности, типа эмоционального реагирования, особенностей поведения ребенка. Включение коррекционно-педагогического сопровождения в комплекс восстановительных мероприятий обеспечивает дополнительную оценку динамики психического развития как одного из важных показателей состояния здоровья, повышает эффективность терапевтических вмешательств, снижает экономическое бремя данной патологии за счет социализации пациентов и сохранения психологического потенциала трудоспособных членов семьи.

Могут проводиться: медико-логопедическая процедура при дисфагии, медико-логопедическая процедура при дизартрии, медико-логопедическая тонально-ритмическую процедура, медико-логопедическая процедура с использованием интерактивных информационных

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

технологий и др.

- Рекомендуется оказание всесторонней помощи (медицинской, психосоциальной и материальной) детям с неизлечимыми ограничивающими срок жизни заболеваниями. В состав паллиативных служб входят врачи, медицинские сестры, психологи и социальные работники. Несмотря на тяжелое состояние и постоянную потребность в мониторинге, все пациенты преимущественно находятся дома в кругу своей семьи и друзей. Основной целью работы паллиативных служб является создание всех необходимых условий для обеспечения нахождения пациентов в домашних условиях, а не в стенах лечебного учреждения, что позволяет не только улучшить качество жизни пациентов и их семей, но и существенно снизить государственные затраты на постоянное стационарное лечение таких пациентов [19].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

5.1. Диспансерное наблюдение

Периодичность повторных обследований пациентов с НП-С приведена в Приложении А3.8. В зависимости от особенностей течения заболевания частота повторных обследований может определяться лечащим врачом индивидуально.

- Рекомендуется проведение общего (клинического) анализа крови развернутого пациентам с болезнью Ниманна-Пика, тип С в процессе диспансерного наблюдения с целью оценки основных параметров кроветворения и выявления возможных инфекционных процессов [8, 13, 17, 19, 20, 38].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: проводят исследование уровня общего гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в крови, оценка гематокрита, исследование скорости оседания эритроцитов, дифференцированный подсчет лейкоцитов (лейкоцитарная формула), частота – по показаниям.

- Рекомендуется проведение анализа крови биохимического общетерапевтического пациентам с болезнью Ниманна-Пика, тип С в процессе диспансерного наблюдения с целью диагностики печеночной недостаточности, оценки состояния внутренних органов [3, 8, 13, 17, 19, 20, 38, 40].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: необходимо (определение активности аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, гамма-глютамилтрансферазы в крови, исследование уровня общего билирубина, билирубина связанного (конъюгированного), холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности, холестерина липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, альбумина, глюкозы, креатинина, общего белка, натрия, калия, общего кальция, фибриногена в крови) в редких случаях при развитии печеночной недостаточности выявляют снижение в крови показателей, отражающих синтетическую функцию печени: альбумина, фибриногена, лабораторные показатели, определяемые для оценки внешнего пути свертывания крови, холестерина и др. [3, 8, 13, 17, 19, 20]. В более старшем возрасте лабораторные изменения могут отсутствовать или наблюдается умеренное повышение АЛТ, АСТ, триглицеридов, снижение ЛПНП и ЛПВП [3, 19, 20]. В любом возрасте может наблюдаться развитие тромбоцитопении, что обусловлено гиперспленизмом [3, 19, 20]. Частота – по показаниям.

- Рекомендуется исследование коагулограммы (ориентировочного исследования системы

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

гемостаза) пациентам болезнью Ниманна-Пика, тип С в процессе диспансерного наблюдения с целью оценки показателей свертываемости крови [3, 8, 13, 17, 19, 20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: необходимо проводить определение активированного частичного тромбопластинового времени, тромбинового времени в крови, протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, исследование уровня фибриногена в крови. Частота – по показаниям.

- Рекомендуется проведение магнитно-резонансной томографии головного мозга пациентам с болезнью Ниманна Пика, тип С в процессе диспансерного наблюдения с целью выявления поражения головного мозга [8, 12, 13, 19, 20, 38].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: возможно проведение магнитно-резонансной томографии головного мозга с контрастированием. Магнитная резонансная томография (МРТ) головного мозга у пациентов с НП-С с поздним началом неврологических расстройств часто выявляет церебральную и/или мозжечковую атрофию, а также гиперинтенсивный сигнал от перивентрикулярного 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 [8, 19, 20]. Частота – по показаниям.

- Рекомендуется проведение электроэнцефалографии пациентам с болезнью Ниманна Пика, тип С в процессе диспансерного наблюдения с целью своевременной диагностики эпилепсии [8, 19, 20, 43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: возможно проведение электроэнцефалографии с видеомониторингом, при необходимости.

- Рекомендуется проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости (комплексного) всем пациентам с болезнью Ниманна Пика, тип С в процессе диспансерного наблюдения с целью выявления сплено-/гепатоспленомегалии [19, 20, 38].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: также – для выявления признаков карциномы печени. При возможности – дополнительно проводят эластометрию печени [47].

- Рекомендуется проведение электронейромиографии стимуляционной одного нерва пациентам с болезнью Ниманна Пика, тип С в процессе диспансерного наблюдения с целью диагностики полинейропатии [39, 57, 58].

Для взрослых – Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Для детей – Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: количество исследуемых нервов определяется клинической ситуацией.

- Рекомендуется проведение тональной аудиометрии пациентам с болезнью Ниманна Пика, тип С в процессе диспансерного наблюдения с целью оценки слуха [54].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

Комментарий: с целью оценки слуха также могут проводиться следующие исследования: исследование вызванной отоакустической эмиссии, исследование коротколатентных вызванных потенциалов, регистрация вызванных акустических ответов мозга на постоянные модулированные тоны (ASSR тест).

- Рекомендуется проведение электроокулографии пациентам с болезнью Ниманна Пика, тип С в процессе диспансерного наблюдения с целью регистрации и оценки саккадических движений глаз [36, 59].

Для взрослых – Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Для детей – Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: характерными неврологическими проявлениями НП-С являются нарушение саккадических движений глаз или вертикальный надъядерный паралич взора.

- Рекомендуется проведение рентгенографии легких (рентгенографии легких цифровой) и/или спиральной компьютерной томографии легких пациентам с болезнью Ниманна Пика, тип С при необходимости (подозрение на поражение легких) с целью своевременного его выявления, определения характера и оценки объема в процессе диспансерного наблюдения с целью своевременного выявления поражения легких [37, 50, 51, 53, 54].

Для взрослых – Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Для детей – Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: у пациентов могут наблюдаться частые рецидивирующие инфекции нижних дыхательных путей, диффузная интерстициальная инфильтрация легких.

- Рекомендовано рассмотреть проведение исследования диффузионной способности легких пациентам с клиническими признаками болезни Ниманна Пика, тип С при подозрении на интерстициальное поражение легких с целью своевременной диагностики и динамического контроля [52, 53].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: легочные объемы у пациентов с клиническими признаками болезни Ниманна Пика, тип С при наличии поражения легочного интерстиция чаще всего остаются нормальными.

- Рекомендовано рассмотреть проведение Трахеобронхоскопии (видеотрахеобронхоскопии) и цитологическое исследование лаважной жидкости, микроскопическое исследование лаважной жидкости пациентам с клиническими признаками болезни Ниманна Пика, тип С при подозрении на интерстициальное поражение легких с целью дополнительного подтверждения диагноза (обнаружения мультивакуольных ("пенистых") макрофагов (гистиоцитов, клеток Ниманна-Пика) в жидкости бронхо-альвеолярного лаважа [52, 53].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется проведение протонной магнитно-резонансной спектроскопии пациентам с болезнью Ниманна Пика, тип С в процессе диспансерного наблюдения с целью оценки степени поражения головного мозга и мониторинга прогрессирования заболевания, а также оценки эффективности терапии [38, 40].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: H-MRSI позволяет одновременно измерять интенсивность сигналов N-ацетил аспартата (NA), соединений, содержащих холин (Cho), креатин и фосфокреатин (Cre), лактата (Lac). У пациентов с НП-С наблюдается снижение уровня NA/Cre в лобной и теменной коре,

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

повышение уровня Cho/Cre в лобной коре и полуовальном центре мозга. Также была обнаружена корреляция между баллами по шкале клинического стадирования НП-С и отклонениями в результатах H-MRSI. H-MRSI показывает диффузное поражение головного мозга у пациентов с НП-С, соответствующее патологическим особенностям заболевания. H-MRSI является объективным и чувствительным инструментом для неврологической оценки пациентов с НП-С [40].

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный и повторный (при необходимости)/диспансерный прием (осмотр, консультаций) врача-генетика всем пациентам с болезнью Ниманна Пика, тип С с подтвержденным диагнозом и/или их официальным представителям, с целью разъяснений генетического риска, обсуждения возможностей пренатальной и преимплантационной диагностики в семье, контроля эффективности и безопасности патогенетической терапии [19].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: в семьях, где есть пациент с установленной мутацией, существует возможность проведения преимплантационной и пренатальной диагностики. Пренатальная диагностика возможна методами прямой или косвенной ДНК-диагностики для семей с известным генотипом.

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный и повторный (при необходимости)/диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-невролога пациентам с болезнью Ниманна Пика, тип С, в процессе диспансерного наблюдения, при наличии показаний, с целью контроля состояния, своевременной диагностики и лечения неврологической патологии, контроля эффективности и безопасности симптоматического лечения [50].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный и повторный (при необходимости)/диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога пациентам с болезнью Ниманна Пика, тип С, в процессе диспансерного наблюдения, при наличии показаний, с целью контроля состояния, своевременной диагностики и лечения офтальмологической патологии, контроля эффективности и безопасности симптоматического лечения [36].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-педиатра или врача-терапевта первичный и повторный (при необходимости)/диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-педиатра или врача-терапевта пациентам с болезнью Ниманна Пика, тип С, в процессе диспансерного наблюдения, при наличии показаний, с целью своевременной диагностики сопутствующей терапевтической патологии, мониторинга общего состояния здоровья и контроля эффективности и безопасности симптоматического лечения [50].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: так же возможно проведение приема (осмотра, консультации) врача общей практики (семейного врача)/диспансерного приема (осмотра, консультации) врача общей практики (семейного врача).

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-гастроэнтеролога первичный и повторный (при необходимости)/диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-гастроэнтеролога пациентам с болезнью Ниманна Пика, тип С, в процессе диспансерного наблюдения, при наличии показаний, с целью контроля состояния, своевременной диагностики и лечения гастроэнтерологической патологии, контроля эффективности и безопасности симптоматического лечения [50].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

- Рекомендуется прием (осмотр консультация) врача-оториноларинголога и/или врача сурдолога-оториноларинголога первичный и повторный (при необходимости)/диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога и/или врача сурдолога-оториноларинголога пациентам с болезнью Ниманна Пика, тип С, в процессе диспансерного наблюдения, при наличии показаний, с целью контроля состояния, своевременной диагностики и лечения поражения ЛОР-органов [54].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-гематолога первичный и повторный (при необходимости)/диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-гематолога пациентам с болезнью Ниманна Пика, тип С, в процессе диспансерного наблюдения, при наличии показаний, с целью контроля состояния, своевременной диагностики и лечения поражения системы крови и кроветворных органов [50].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-психиатра/врача-психиатра детского первичный и повторный (при необходимости)/диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-психиатра/врача-психиатра детского пациентам с болезнью Ниманна Пика, тип С, в процессе диспансерного наблюдения, при наличии показаний с целью контроля состояния, диагностики сопутствующей психиатрической патологии, контроля эффективности и безопасности симптоматической терапии [50].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-диетолога первичный и повторный (при необходимости) пациентам с болезнью Ниманна Пика, тип С, при наличии показаний, с целью формирования/коррекции плана диетотерапии, назначения лечебного питания, контроля его эффективности и безопасности [50].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный и повторный (при необходимости) пациентам с болезнью Ниманна Пика, тип С, а также их семьям и/или законным представителям в процессе диспансерного наблюдения, при наличии показаний, с целью оказания клинико-психологической помощи [8, 19].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

> Примечание.
> Нумерация заголовков дана в соответствии с официальным текстом документа.

5.1. Вакцинация

- Рекомендуется пациентам с болезнью Ниманна Пика, тип С проводить профилактическую вакцинацию по национальному календарю прививок с целью формирования иммунной защиты организма от инфекций [60].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: вакцинацию целесообразно проводить специалистами, имеющими опыт работы с пациентами с метаболическими болезнями, или под их контролем.

Дополнительно пациентам с болезнью Ниманна Пика, тип С рассмотреть введение Вакцины для профилактики пневмококковых инфекций (23 валентной полисахаридной), вакцинацию против менингококковой инфекции, ветряной оспы, коронавирусной инфекции нового типа (COVID-19) [60].

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

6. Организация оказания медицинской помощи

Пациентам с болезнью Ниманна Пика, тип С, в зависимости от необходимости, может быть оказана медицинская помощь любого вида, условия, формы, предусмотренных законодательством Российской Федерации.

Показания для плановой госпитализации в медицинскую организацию:

- Проведение диагностики и лечения, требующие круглосуточного медицинского наблюдения.
- Состояние, требующее активного лечения и круглосуточного медицинского наблюдения;
- Состояние, требующее проведения высокотехнологичных методов лечения
- Необходимость проведения различных видов экспертиз или обследования в медицинской организации при невозможности проведения их в амбулаторных условиях, требующих динамического наблюдения (в том числе оформление заключения федерального консилиума).

Показания к экстренной/неотложной госпитализации:

- Острые заболевания, обострения хронических болезней, отравления и травмы, состояния, требующие интенсивной терапии и перевода в реанимационные отделения или отделения интенсивной терапии, а также круглосуточного медицинского наблюдении и проведения специальных видов обследования и лечения.

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

- Отсутствие угрозы жизни пациента;
- Отсутствие угрозы развития осложнений, требующих неотложного лечения;
- Стабилизация состояния и основных клинико-лабораторных показателей патологического процесса по основному заболеванию;
- Отсутствие необходимости в постоянном врачебном и круглосуточном медицинском наблюдении по основному заболеванию;
- Необходимости перевода пациента в другую больницу или учреждение социального обеспечения.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Ранняя диагностика и начало патогенетического и симптоматического лечения могут значительно повлиять на прогноз и исход заболевания [13, 20, 23].

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 (субстрат-редуцирующая терапия) может улучшить прогноз пациентов [8-13, 19, 23, 27].

Рекомендуется проведение скрининга групп высокого риска (пациенты с атаксией, катаплексией) с целью выявления пациентов с НП-С [7, 12].

Пациенты, у которых развивается тяжелая эпилепсия, как правило, имеют худший прогноз и меньшую продолжительность жизни, по сравнению с пациентами без с эпилептических приступов [19].

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

Критерии оценки качества медицинской помощи

Критерии оценки качества первичной медико-санитарной помощи взрослым и детям при болезни Ниманна-Пика тип С (коды по МКБ-10: Е75.2)

N п/п	Критерии оценки качества	Оценка выполнения
1.	Выполнен комплекс исследований для диагностики болезни Ниманна-Пика тип С (выявление мутаций в гене NPC1, NPC2) (при установлении диагноза)	Да/Нет
2.	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный	Да/Нет
3.	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный (при установлении диагноза)	Да/Нет
4.	Выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)	Да/Нет
5.	Выполнено назначение миглустата (в качестве субстрат-редуцирующей терапии, в зависимости от медицинских показаний и при отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет

Критерии оценки качества специализированной медицинской помощи взрослым и детям при болезни Ниманна-Пика тип С (коды по МКБ-10: Е75.2)

N п/п	Критерии оценки качества	Оценка выполнения
1.	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный	Да/Нет
2.	Выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)	Да/Нет
3.	Проведено лечение миглустатом (в качестве субстрат-редуцирующей терапии, в зависимости от медицинских показаний и при отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет

Список литературы

1. Клюшников С.А. Болезнь Ниманна-Пика, тип С – лизосомная патология с нарушением внутриклеточного транспорта липидов//Нервные болезни. 2014. Т. 1. С. 4-14.

2. Руденская Г.Е., Букина Т.М., Захарова Е.Ю. Болезнь Ниманна-Пика, тип С: взрослая форма с преобладанием психических расстройств//Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011. Т. 7. С. 71 – 5.

3. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Петрухин А.С. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков диагностика и подходы к лечению//Издательство "Литтерра". 2018. С. 217-225.

4. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Губина Е.Б., Савин Д.А., Ильина Е.С., Пилия С.В., Печатникова Н.Л., Бологов А.А. Болезнь Ниманна-Пика тип С: молекулярные механизмы патогенеза и подходы к лечению. Эффективная фармакотерапия//Педиатрия, спецвыпуск "Неврология". 2011. С. 16-20.

5. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Дегтярева А.В., Печатникова Н.Л., Какаулина В.С., Полякова Н.А. Болезнь Ниманна-Пика типа С у детей//Медицинская генетика. 2013. N 9. С. 25-30.

6. Намазова-Баранова Л.С. Комментарии к статье "Рекомендации по диагностике и лечению болезни Ниманна-Пика тип С"//Педиатрическая фармакология. 2010. Т. 7. N 1. С. 15-24.

7. Руденская Г.Е., Захарова Е.Ю., Букина Т.М., Волкова Э.Ю., Козлов А.С. Болезнь Ниманна-Пика, тип С (ювенильный дистонический липидоз)//Журн. невр. психиатр. им. С.С. Корсакова.

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

2008. N 5. C. 76 – 9.

8. Patterson M.C., Hendriksz C.J., Walterfang M. et al. Niemann-Pick disease type C: An update of on behalf of the NP-C Guidelines Working Group//Mol Genet Metab. 2012. V. 106. N 3. P. 330 – 44.

9. Pineda M., Wraith J.E., Sedel F. et al. Miglustat in patients with Niemann Pick disease Type C (NP-C): multicenter observational retrospective cohort study//Mol Gen Metab. 2009. V. 98. N 3. P. 243 – 92009

10. Wraith J.E., Vecchio D., Jaklin E., Abel L., Chadha-Boreham H., Luzy C., Giorgino R., Patterson M.C. Miglustat in adult and juvenile patients with Niemann-Pick disease type C: long-term data from a clinical trial//Molec Gen. 2010. V. 99. N 4. P. 351 – 7.

11. Patterson M.C., Vecchio D., Prady H., Abel L., Wraith J.E. Miglustat for treatment of Niemann-Pick type C disease: a randomized controlled study//Lancet Neurol. 2007. V. 6. N 9. P. 765 – 72.

12. Vanier M.T., Millat G. Niemann-Pick disease type C//Clin. Genet. 2003. V. 64. P. 269 – 81.

13. Vanier M.T. Niemann-Pick disease type C//Orphanet J Rare Dis. 2010. V. 5. P. 16.

14. Imrie J., Vijayaraghaven S., Whitehouse C. et al. Niemann-Pick disease type C in adults//J. Inherit. Metab. Dis. 2002. V. 25. P. 491-500.

15. Sevin M., Lesca G., Baumann N. et al., The adult form of Niemann-Pick disease type C//Brain. 2007. V. 130. P. 120-133.

16. Scheel M., Abegg M., Lanyon L.J., Mattman A., Barton J.J. Eye movement and diffusion tensor imaging analysis of treatment effects in a Niemann-Pick Type C patient//Mol Genet Metab. 2010. V. 99. N 3. P. 291 – 5.

17. Kelly D.A., Portmann B., Mowat A.P., Sherlock S., Lake B.D. et al. Niemann-Pick disease type C: diagnosis and outcome in children, with particular reference to liver disease//J. Pediatr. 1993. V. 123. P. 242 – 7.

18. Belmatoug N. et al. Gastrointestinal disturbances and their management in miglustat-treated patients//Journal of inherited metabolic disease. – 2011. – T. 34. – N. 5 – C. 191

19. Geberhiwot T., Moro A., Dardis A. et al. Consensus clinical management guidelines for Niemann-Pick disease type C//Orphanet J Rare Dis. 2018. V. 13. P. 50.

20. Patterson M.C. et al. Recommendations for the detection and diagnosis of Niemann-Pick disease type C//An update. Neurol Clin Pract. 2017. V. 7. P. 1-13.

21. Pineda M. et al Miglustat in Niemann-Pick type C disease: review//Orphanet Journal of rare diseases. 2018. V. 13. P. 140.

22. Инструкция по медицинскому применению препарата Завеска ЛСР-008892/09-220409.

23. Patterson M.C., Mengel E., Wijburg F.A. et al. Disease and patient characteristics in NP-C patients: findings from an international disease registry//Orphanet J Rare Dis. 2013. V. 8. P. 12.

24. Walterfang M., Fietz M., Fahey M. et al. The neuropsychiatry of Niemann-Pick type C disease in adulthood//J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2006. V. 18. P. 158 – 70.

25. Wijburg F.A., Sedel F., Pineda M. et al. Development of a suspicion index to aid diagnosis of Niemann-Pick disease type C//Neurology. 2012. V. 78. P. 560 – 7.

26. Abel L.A., Bowman E.A., Velakoulis D. et al. Saccadic eye movement characteristics in adult Niemann-Pick type C disease: relationships with disease severity and brain structural measures//PLoS One. 2012. V. 7. P. e50947.

27. Patterson M.C., Mengel E., Vanier M.T. et al. Stable or improved neurological manifestations during miglustat therapy in patients from the international disease registry for Niemann-Pick disease type C: an observational cohort study//Orphanet J Rare Dis. 2015. V. 10. P. 65.

28. Bonnot O., Klünemann H.H., Sedel F., Tordjman S., Cohen D., Walterfang M. Diagnostic and treatment implications of psychosis secondary to treatable metabolic disorders in adults: a systematic review//Orphanet J Rare Dis. 2014. V. 9. P. 65.

29. Fecarotta S., Amitrano M., Romano A. et al. The videofluoroscopic swallowing study shows a sustained improvement of dysphagia in children with Niemann-Pick disease type C after therapy with miglustat//Am J Med Genet A. 2011. V. 155A. P. 540 – 7.

30. Stampfer M. et al. Niemann-Pick disease type C clinical database: cognitive and coordination deficits are early disease indicators//Orphanet journal of rare diseases. 2013. V. 8. N 1. P. 35.

31. Imrie J., Heptinstall L., Knight S., Strong K. Observational cohort study of the natural history of Niemann-Pick disease type C in the UK: a 5-year update from the UK clinical database//BMC Neurol. 2015. V. 15. P. 257. doi: 10.1186/s12883-015-0511-1.

32. Millat G. et al. Niemann-Pick C1 disease: correlations between NPC1 mutations, levels of NPC1 protein, and phenotypes emphasize the functional significance of the putative sterol-sensing domain and of the cysteine-rich luminal loop//The American Journal of Human Genetics. 2001. V. 68. N 6. P. 1373 – 85.

33. Mashima R. et al. Elevation of plasma lysosphingomyelin-509 and urinary bile acid metabolite in Niemann-Pick disease type C-affected individuals//Molecular genetics and metabolism reports. 2018. V. 15. P. 90 – 5.

34. Walterfang M. et al. Dysphagia as a risk factor for mortality in Niemann-Pick disease type C: systematic literature review and evidence from studies with miglustat//Orphanet journal of rare diseases. 2012. V. 7. N 1. P. 76.

35. Evans W. R. H. et al. Case Report: Ursodeoxycholic acid treatment in Niemann-Pick disease type C; clinical experience in four cases//Wellcome open research. 2017. V. 2. P. 75.

36. Shawkat FS, Carr L, West P, Taylor DS, Surtees R, Harris CM. Vertical saccade palsy: a presenting sign of Niemann-Pick type IIS. Eur J Neurol. 1994; 1(1): 93-95. doi: 10.1111/j.1468-1331. 1994.tb00056.x

37. Hsu YS, Hwu WL, Huang SF, et al. Niemann-Pick disease type C (a cellular cholesterol lipidosis) treated by bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 1999; 24(1): 103-107. doi: 10.1038/sj.bmt.1701826

38. Patterson MC, Hendriksz CJ, Walterfang M, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C: an update. Mol Genet Metab. 2012; 106(3): 330-344. doi: 10.1016/j.ymgme.2012.03.012

39. Zafeiriou DI, Triantafyllou P, Gombakis NP, Vargiami E, Tsantali C, Michelakaki E. Niemann-Pick type C disease associated with peripheral neuropathy. Pediatr Neurol. 2003; 29(3): 242-244. doi: 10.1016/s0887-8994(03)00219-4

40. Tedeschi G, Bonavita S, Barton NW, et al. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging in the clinical evaluation of patients with Niemann-Pick type C disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1998; 65(1): 72-79. doi: 10.1136/jnnp.65.1.72

41. Garver WS, Jelinek D, Meaney FJ, et al. The National Niemann-Pick Type C1 Disease Database: correlation of lipid profiles, mutations, and biochemical phenotypes. J Lipid Res. 2010; 51(2): 406-415. doi: 10.1194/jlr. P000331

42. Berry-Kravis E. Niemann-Pick Disease, Type C: Diagnosis, Management and Disease-Targeted Therapies in Development. Semin Pediatr Neurol. 2021; 37: 100879. doi: 10.1016/j.spen.2021.100879

43. Patterson M. Niemann-Pick Disease Type C. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., eds. GeneReviews ®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; January 26, 2000.

44. A. Pikus. Audiologic profile in Niemann-Pick C. Ann. N.Y. Acad. Sci., 630 (1991), pp. 313-314. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1991.tb19618.x

45. Thurm A, Chlebowski C, Joseph L, Farmer C, Adedipe D, Weiss M, Wiggs E, Farhat N, Bianconi S, Berry-Kravis E, Porter FD. Neurodevelopmental Characterization of Young Children Diagnosed with Niemann-Pick Disease, Type C1. J Dev Behav Pediatr. 2020 Jun/Jul; 41(5): 388-396

46. Bolton SC, Soran V, Marfa MP, Imrie J, Gissen P, Jahnova H, Sharma R, Jones S, Santra S, Crushell E, Stampfer M, Coll MJ, Dawson C, Mathieson T, Green J, Dardis A, Bembi B, Patterson MC, Vanier MT, Geberhiwot T. Clinical disease characteristics of patients with Niemann-Pick Disease Type C: findings from the International Niemann-Pick Disease Registry (INPDR). Orphanet J Rare Dis. 2022 Feb 14; 17(1): 51,

47. Berry-Kravis E. Niemann-Pick Disease, Type C: Diagnosis, Management and Disease-Targeted

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

Therapies in Development. Semin Pediatr Neurol. 2021 Apr; 37: 100879

48. Seker Yilmaz B, Baruteau J, Rahim AA, Gissen P. Clinical and Molecular Features of Early Infantile Niemann Pick Type C Disease. Int J Mol Sci. 2020 Jul 17; 21(14): 5059

49. Kraus D, Abdelrahim H, Waisbourd-Zinman O, Domin E, Zeharia A, Staretz-Chacham O. Elevated Alpha-Fetoprotein in Infantile-Onset Niemann-Pick Type C Disease with Liver Involvement. Children (Basel). 2022, Apr 12; 9(4): 545

50. Geberhiwot, T., Moro, A., Dardis, A. et al. Consensus clinical management guidelines for Niemann-Pick disease type C. Orphanet J Rare Dis 13, 50 (2018). https://doi.org/10.1186/s13023-018-0785-7

51. Tirelli, C.; Rondinone, O.; Italia, M.; Mira, S.; Belmonte, L.A.; De Grassi, M.; Guido, G.; Maggioni, S.; Mondoni, M.; Miozzo, M.R.; et al. The Genetic Basis, Lung Involvement, and Therapeutic Options in Niemann-Pick Disease: A Comprehensive Review. Biomolecules 2024, 14, 211. https://doi.org/10.3390/biom14020211

52. Faverio P, Stainer A, De Giacomi F, Gasperini S, Motta S, Canonico F, Pieruzzi F, Monzani A, Pesci A, Biondi A. Molecular Pathways and Respiratory Involvement in Lysosomal Storage Diseases. Int J Mol Sci. 2019 Jan 15; 20(2): 327

53. von Ranke FM, Pereira Freitas HM, Mançano AD, Rodrigues RS, Hochhegger B, Escuissato D, Araujo Neto CA, da Silva TK, Marchiori E. Pulmonary Involvement in Niemann-Pick Disease: A State-of-the-Art Review. Lung. 2016 Aug; 194(4): 511 – 8

54. King KA, Gordon-Salant S, Yanjanin N, Zalewski C, Houser A, Porter FD, Brewer CC. Auditory phenotype of Niemann-Pick disease, type C1. Ear Hear. 2014 Jan-Feb; 35(1): 110 – 7. doi: 10.1097/AUD.0b013e3182a362b8. PMID: 24225652; PMCID: PMC3895917

55. Report Dilek BADAY KESKiN, Tülay TİFTİK, Meltem DALYAN, Ayşe SEVIM KALIN Rehabilitation is an Important Pillar of the Treatment in Patients with Niemann Pick Disease Type C: A Case Türkiye Çocuk Hast Derg/Turkish J Pediatr Dis/2019; 2: 116-119

56. Maresca G, Formica C, Nocito V, Latella D, Leonardi S, De Cola MC, Triglia G, Bramanti P, Corallo F. Neuropsychological assessment in Niemann-Pick disease type C: a systematic review. Neurol Sci. 2021 Aug; 42(8): 3167-3175. doi: 10.1007/s10072-021-05337-5. Epub 2021 May 22. PMID: 34021815

57. Floyd AG, Yu QP, Piboolnurak P, Wraith E, Patterson MC, Pullman SL. Kinematic analysis of motor dysfunction in Niemann-Pick type C. Clin Neurophysiol. 2007 May; 118(5): 1010 – 8. doi: 10.1016/j.clinph.2007.01.011. Epub 2007 Feb 27. PMID: 17329166

58. Bernardo A, De Nuccio C, Visentin S, Martire A, Minghetti L, Popoli P, Ferrante A. Myelin Defects in Niemann-Pick Type C Disease: Mechanisms and Possible Therapeutic Perspectives. Int J Mol Sci. 2021 Aug 17; 22(16): 8858. doi: 10.3390/ijms22168858. PMID: 34445564; PMCID: PMC8396228

59. R.A. Becerra-García, R.V. García-Bermúdez, G. Joya-Caparrós, A. Fernández-Higuera, C. Velázquez-Rodríguez, M. Velázquez-Mariño, F.R. Cuevas-Beltrán, F. García-Lagos, R. Rodráguez-Labrada, Data mining process for identification of non-spontaneous saccadic movements in clinical electrooculography, Neurocomputing, Volume 250, 2017, Pages 28-36, ISSN 0925-2312, https://doi.org/10.1016/j.neucom.2016.10.077

60. Ramos BCF, Aranda CS, Cardona RSB, Martins AM, Solé D, Clemens SAC, Clemens R. Vaccination strategies for people living with inborn errors of metabolism in Brazil. J Pediatr (Rio J). 2023 Mar-Apr; 99 Suppl 1 (Suppl 1): S70-S80. doi: 10.1016/j.jped.2022.12.001. Epub 2022 Dec 24. PMID: 36574955; PMCID: PMC10066440

61. Pineda, M., Mengel, E., Jahnová, H. et al. A Suspicion Index to aid screening of early-onset Niemann-Pick disease Type C (NP-C). BMC Pediatr 16, 107 (2016) doi: 10.1186/s12887-016-0641-7

62. Wijburg FA, Sedel F, Pineda M, Hendriksz CJ, Fahey M, Walterfang M, et al. Development of a suspicion index to aid diagnosis of Niemann-Pick disease type C. Neurology. 2012; 78: 1560 – 7.

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

63. James E. Wraith, Matthias R. Baumgartner, et al. Recommendations on the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C, Molecular Genetics and Metabolism, 2009, Volume 98, Pages 152-165

64. Chabrol B. La maladie de Niemann-Pick type C: aspects thérapeutiques [Therapies in the Niemann-Pick type C disease]. Arch Pediatr. 2010 Jun; 17 Suppl 2: S54 – 7. French. doi: 10.1016/S0929-693X(10)70013-0. PMID: 20620897

Приложение А1

Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. Куцев Сергей Иванович – академик РАН, д.м.н., директор ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова", Президент Ассоциации медицинских генетиков
2. Иллариошкин Сергей Николаевич – академик РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, руководитель отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН
3. Баранов Александр Александрович – академик РАН, профессор, д.м.н.; почетный президент Союза педиатров России, советник руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ N 2 ФГБНУ "РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского", профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ "Первый МГМУ им. И.М. Сеченова" Минздрава России (Сеченовский Университет), главный внештатный специалист педиатр Минздрава России
4. Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна – академик РАН, профессор, д.м.н., президент Союза педиатров России; паст-президент EPA/UNEPSA; руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ N 2 ФГБНУ "РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского", заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО "РНИМУ им. Н.И. Пирогова" Минздрава России, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России
5. Анисимова Инга Вадимовна – к.м.н., заведующая отделом организации медицинской помощи, врач-генетик ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова", член Ассоциации медицинских генетиков
6. Вашакмадзе Нато Джумберовна – д.м.н., руководитель отдела орфанных болезней и профилактики инвалидизирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ N 2 ФГБНУ "РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского", профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО "РНИМУ им. Н.И. Пирогова" Минздрава России, член Союза педиатров России
7. Журкова Наталия Вячеславовна – к.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ N 2 ФГБНУ "РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского", член Союза педиатров России, член Ассоциации медицинских генетиков
8. Захарова Екатерина Юрьевна – д.м.н., заведующая лабораторией наследственных болезней обмена ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова", член Российского общества медицинских генетиков, член европейского общества по изучению наследственных болезней обмена веществ (SSIEM)
9. Клюшников Сергей Анатольевич – к.м.н., в.н.с., врач-невролог 5 неврологического отделения ФГБНУ НЦН, член Российского общества неврологов и Ассоциации медицинских генетиков, Movement Disorder Society, European Huntington's Disease Network (Euro-HD Network). Ведущий специалист по болезни Гентингтона исследовательского центра REGISTRY Euro-HD Network (на базе НЦН). Председатель российской ассоциации по борьбе с болезнью Гентингтона.
10. Кузенкова Людмила Михайловна – д.м.н., заведующая отделением психоневрологии и психосоматической патологии ФГАУ "Научный медицинский исследовательский центр здоровья детей" МЗ РФ, член Союза педиатров России.

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

11. Михайлова Светлана Витальевна – д.м.н., заведующая отделением ФГБУ "Российская Детская Клиническая Больница" МЗ РФ.

12. Пашков Александр Владимирович – к.м.н., зав. отделом оториноларингологии и сурдологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ N 2 ФГБНУ "РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского"

13. Прошлякова Татьяна Юрьевна – к.б.н., с.н.с. лаборатории наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. Н.П. Бочкова", член Российского общества медицинских генетиков.

14. Подклетнова Татьяна Владимировна – к.м.н., с.н.с. лаборатории редких наследственных болезней у детей ФГАУ "Научный медицинский исследовательский центр здоровья детей" МЗ РФ, член Союза педиатров России.

15. Репина С.А. – к.м.н., врач-генетик ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова", член Ассоциации медицинских генетиков России.

16. Свиридова Валерия Валерьевна – врач-генетик отдела организации медицинской помощи ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова", м.н.с лаборатории мутагенеза ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова"

17. Селимзянова Лилия Робертовна – к.м.н., заведующая отделом стандартизации и изучения основ доказательной медицины НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ N 2 ФГБНУ "РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского", доцент кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ "Первый МГМУ им. И.М. Сеченова" Минздрава России (Сеченовский Университет), доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО "РНИМУ им. Н.И. Пирогова" Минздрава России, член Союза педиатров России

18. Семячкина Алла Николаевна – д.м.н., г.н.с. отделения клинической генетики ФГБУ "Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава России", член Ассоциации медицинских генетиков (АМГ)

19. Смирнова Ольга Яковлевна – врач-генетик, старший научный сотрудник отдела стандартизации и изучения основ доказательной медицины НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ N 2 ФГБНУ "РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского", член Союза педиатров России, член Ассоциации медицинских генетиков

20. Субботин Дмитрий Михайлович – врач-генетик ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова", член Ассоциации медицинских генетиков

21. Сурков Андрей Николаевич – д.м.н., заведующий отделением гастроэнтерологии для детей стационара для детей, заведующий отделом научных основ детской гастроэнтерологии, гепатологии и метаболических нарушений НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ N 2 ФГБНУ "РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского", профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, член Союза педиатров России

22. Федосеенко Марина Владиславовна – к.м.н., заведующая отделом разработки научных подходов к иммунизации пациентов с отклонениями в состоянии здоровья и хроническими болезнями, ведущий научный сотрудник, врач-педиатр НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ N 2 ФГБНУ "РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского", доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО "РНИМУ им. Н.И. Пирогова" Минздрава России, член Союза педиатров России

Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

Приложение А2

Методология разработки клинических рекомендаций

Настоящие рекомендации предназначены для применения медицинскими организациями и учреждениями федеральных, территориальных и муниципальных органов управления здравоохранением, систем обязательного и добровольного медицинского страхования, другими медицинскими организациями различных организационно-правовых форм деятельности, направленной на оказание медицинской помощи.

Настоящие рекомендации устанавливают виды, объем и индикаторы качества медицинской помощи пациентам при НП-С и были рассмотрены в рамках III Всероссийского научно-практического конгресса с международным участием "Орфанные болезни" (31.05.2018-02.06.2018) и на XXI Конгрессе педиатров России с международным участием "Актуальные проблемы педиатрии" 15-17 февраля 2019 г.

Клинические рекомендации созданы на основании систематического обзора литературы 1992-2019 гг. Medline (Pubmedversion), Embase (Dialogversion) и Cochrane Library databases, с использованием созданных протоколов, современных международных клинических рекомендаций по диагностике, лечению и ведению больных с метаболическими болезнями (Tarekegn Geberhiwot et al. Consensus clinical management guidelines for Niemann-Pick disease type C: Orphanet Journal of Rare Diseases (2018) 13: 50.; Patterson Marc C. et al. Recommendations for the detection and diagnosis of Niemann-Pick disease type C. An update. Neurol Clin Pract 2017; 7: 1-13) [50].

НП-С относится к редким наследственным заболеваниям, что исключает возможность проведения больших когортных и рандомизированных контролированных исследований и для создания протоколов диагностики и терапии используются лишь тематические исследования экспертов, опубликованные в последние два десятилетия.

Оценка уровней достоверности доказательств и уровней убедительности рекомендаций проводилась в соответствии с Таблицами 1, 2, 3.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи общей врачебной практики (семейные врачи);
2. Врачи-педиатры;
3. Врачи-терапевты;
4. Врачи-генетики;
5. Врачи-лабораторные генетики;
6. Врачи-неврологи;
7. Врачи-офтальмологи;
8. Врачи функциональной диагностики;
9. Врачи-психиатры;
10. Врачи-психиатры детские;
11. Врачи-психиатры подростковые;
12. Медицинские психологи;
13. Врачи-гастроэнтерологи;
14. Врачи-гематологи;
15. Студенты медицинских ВУЗов;

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования "случай-контроль"
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утвержденным КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

Приложение А3

Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Приложение А3.1

Документы и ресурсы, использованные при подготовке клинических рекомендаций

1. Приказ Минздравсоцразвития РФ N 185 от 22.03.2006 "О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания",
2. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. N 366н "Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи"
3. Приказ Минздрава России от 21.04.2022 N 274н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и (или) наследственными заболеваниями"
4. Государственный реестр лекарственных средств: https://grls.rosminzdrav.ru
5. Приказ МЗ РФ от 02.05.2023 N 205н "Об утверждении номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников".
6. Приказ МЗ РФ от 23 июля 2010 г. N 541н. Единый квалификационный справочник должностей руководителей, специалистов и служащих, раздел Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения.
7. Приказ Минздрава России N 103н от 28.02.2019 "Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации".
8. Приказ Минздрава России от 13.10.2017 N 804н "Об утверждении номенклатуры медицинских услуг".
9. Приказ Минздрава России (Министерство здравоохранения РФ) от 24 ноября 2021 г. N 1094н "Об утверждении Порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, Порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения, форм бланков рецептов, содержащих назначение наркотических средств или психотропных веществ, Порядка их изготовления, распределения, регистрации, учета и хранения, а также Правил оформления бланков рецептов, в том числе в форме электронных документов"
10. Приказ Минздрава России 203н от 10 мая 2017 г. "Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи"
11. Перечень специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов на 2024 год, утвержденный распоряжением Правительства Российской Федерации 11.12.2023 N 3551-р. Приказ от 14 июня 2016 года N 500 "Об организации проведения селективного скрининга"
12. Приказ Минздрава России от 09.11.2012 N 721н "Об утверждении Стандарта специализированной медицинской помощи детям при болезни Ниманна-Пика типа С".

Приложение А3.2

Выраженность клинических проявлений НП-С в разном возрасте

Возраст	Форма	Клинические проявления
< 3 мес	Перинатальная	- неиммунная водянка плода

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

		- асцит плода - гепатоспленомегалия плода - внутрипеченочный холестаз - гепатоспленомегалия - мышечная гипотония - задержка психомоторного развития - инфильтраты в легких
От 3 месяцев до 2 лет	Ранняя младенческая	- гепатоспленомегалия - задержка психомоторного развития - мышечная гипотония - прогрессирующие мозжечковые расстройства (атаксия) - бульбарный и псевдобульбарный синдромы (дизартрия, дисфагия)
От 2 до 6 лет	Поздняя младенческая	- гепатоспленомегалия - утрата ранее приобретенных психомоторных навыков - мышечная гипотония - прогрессирующие мозжечковые расстройства (атаксия) - бульбарный и псевдобульбарный синдромы (дизартрия, дисфагия) - эпилептические приступы - вертикальный паралич взора (у детей старше 3 лет)
От 6 до 15	Юношеская (классическая)	- гепатоспленомегалия - утрата ранее приобретенных навыков - прогрессирующие мозжечковые расстройства (атаксия) - бульбарный и псевдобульбарный синдромы (дизартрия, дисфагия) - эпилептические приступы - экстрапирамидные нарушения (гиперкинезы, мышечные дистонии, брадикинезия) - вертикальный надъядерный паралич взора - геластическая катаплексия
Старше 15 лет	Взрослая	- спленомегалия/гепатоспленомегалия - утрата ранее приобретенных навыков - когнитивные нарушения - психиатрические симптомы (психозы, депрессии, шизофреноподобные состояния) - прогрессирующие мозжечковые расстройства (атаксия, дизартрия, дисфагия) - эпилептические приступы - экстрапирамидные нарушения (гиперкинезы, мышечные дистонии) - вертикальный надъядерный паралич взора - геластическая катаплексия

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

Приложение А3.3

Правила забора биоматериала для проведения диагностики в пятнах высушенной крови

Кровь собирается на стандартную карточку-фильтр (N 903), которая применяется для скрининга новорожденных в Российской Федерации или аналогичную для получения сухого пятна крови. Кровь может быть, как капиллярная (из пальца, пятки), так и венозная. Венозная кровь собирается в пробирку, аккуратно перемешивается и затем быстро с помощью пипетки наносится на фильтр по 25-50 мкл крови на каждую выделенную область. Необходимо хорошо пропитать выделенную область на фильтре (рис. 1). Предпочтительно собирать образцы после еды через 40 минут – 1 час. Возможно также осуществить забор крови и натощак.

На карточке-фильтре обязательно должны быть четко указаны ФИО, кем и откуда направлен пациент, дата рождения и телефон лечащего врача (рисунок 2).

Образец сухого пятна крови вкладывается в чистый конверт, либо в чистый файл. Карточка-фильтр не должна соприкасаться с грязной поверхностью и с образцами других пациентов. Необходимо приложить к образцам информированные согласия пациента или его законных представителей на проведение лабораторных исследований

Рисунок 1. Образец правильного нанесения крови на карточку-фильтр

Рисунок 2. Образец карточки-фильтра

Алгоритм действий медицинского персонала при взятии образцов крови

- вымыть руки (гигиенический уровень), надеть перчатки;
- вымыть руки пациента (пятку ребенка, в случае, если кровь берется из пятки);
- протереть область прокалывания стерильной салфеткой, смоченной 70% спиртом, промокнуть сухой стерильной салфеткой;
- проколоть стерильным одноразовым скарификатором;
- снять первую каплю крови стерильным сухим тампоном;
- мягко надавить для получения второй капли крови;
- приложить перпендикулярно тест-бланк к капле крови и пропитать его кровью насквозь;

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

- аналогичным образом нанести на тест-бланк 6-8 капель, вид пятен крови должен быть одинаковым с обеих сторон.
- высушить тест-бланк в горизонтальном положении на чистой обезжиренной поверхности не менее 4 ч без применения тепловой обработки и попадания прямых солнечных лучей;
- упаковать тест-бланки в чистый конверт таким образом, чтобы пятна крови не соприкасались.

Особенности при инфузионной терапии

Некоторые пациенты могут получать инфузионную терапию, переливание компонентов крови, что может оказать влияние на результаты тестов. Например, при переливании плазмы крови могут быть получены ложно-отрицательные результаты, так как определяемые ферменты находятся в плазме и в клетках крови. Рекомендуется осуществить забор крови для ферментной и ДНК-диагностики не 9 ранее чем через 6-7 дней после переливания плазмы крови и через 7-10 дней после переливания компонентов крови.

Не допускается забор крови:
- сразу после проведения пациенту инфузионной терапии;
- сразу после заменного переливания крови.

Хранение и транспортировка биоматериала

Образцы высушенных пятен крови можно хранить в обычной камере холодильника при +4 °С до отправки. Срок хранения до момента отправки не должен превышать 7 дней. Если хранить дольше и при более высокой температуре, то активность фермента даже в норме может снижаться, что приведет к ложно-положительным результатам.

Приложение А3.4

Рекомендованные дозы Миглустата** в зависимости от площади поверхности тела

Площадь поверхности тела ($м^2$)	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

Приложение А3.5

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
Клиническое исследование OGT918-007: Рандомизированное,	12 месячное рандомизированное, контролируемое исследование	Первичная конечная точка эффективности – пик скорости горизонтальных	Положительный эффект миглустата** на неврологические проявления болезни	B 2

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

контролируемое исследование по применению миглустата** у взрослых и детей с болезнью Ниманна-Пика типа С 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 [10, 11]	эффективности и переносимости препарата Завеска® (миглустат) 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**. 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 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.	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	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.	
Мультицентровое наблюдательное	Ретроспективное, наблюдательное	Оценка эффективности препарата Завеска®	Стабилизация неврологических	C 3

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

ретроспективное когортное исследование применения миглустата** у пациентов с болезнью НП-С 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. 2009 Nov; 98(3): 243 – 9 [9]	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	(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)	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.	

Приложение А3.6

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

Клинические симптомы	Лечение
Катаплексия	Антидепрессанты (трициклические) (Код АТХ N 06A) или другие психостимуляторы и ноотропные средства (стимуляторы ЦНС) (Код АТХ N 06BX)
Дистония и тремор	Антихолинергические средства (холинолитические средства) (Код АТХ N 04A)
Двигательные нарушения	Физиотерапия
Эпилептические	Противоэпилептические препараты (антиконвульсанты) (Код АТХ N 03)

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

приступы	
Нарушения сна	Снотворные и седативные средства (мелатонин или седативные препараты перед сном) (Код АТХ N 05C)
Нарушения питания	Гастростомия, кормление тяжелобольного пациента через рот и/или назогастральный зонд
Респираторные осложнения	в соответствии с клинической ситуацией, могут быть использованы, например, с препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей (бронходилятаторы) (Код АТХ R03); антибактериальные препараты системного действия (Код АТХ J01)
Слюнотечение	#Атропин** (Код АТХ A03BA01) перорально, инъекции ботулинического токсина типа А**)/Ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс** (Код АТХ M03AX01) в околоушную или подчелюстную железу, Антихолинергические средства (холинолитические средства) (гиосциновые пластыри или #гликопиррония бромид**) (Код АТХ N 04A)
Кататония	Электросудорожная терапия
Психические нарушения	вальпроевая кислота** (Код АТХ N 03AG01) для лечения биполярных аффективных расстройств взрослым, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (Код АТХ N 06AB) при депрессиях (при отсутствии противопоказаний)
Диарея	Диета, препараты группы АТХ A07DA (препараты, снижающие моторику желудочно-кишечного тракта) – лоперамид**

Приложение А3.7

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

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

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

	соки, пюре	
Десерты, напитки		
Десерты, сладости	орехи	Глюкоза, фруктоза, мед
Варенье, сиропы, сладкие соки, газированные напитки		Травяные чаи с глюкозой, отвар шиповника

Приложение А3.8

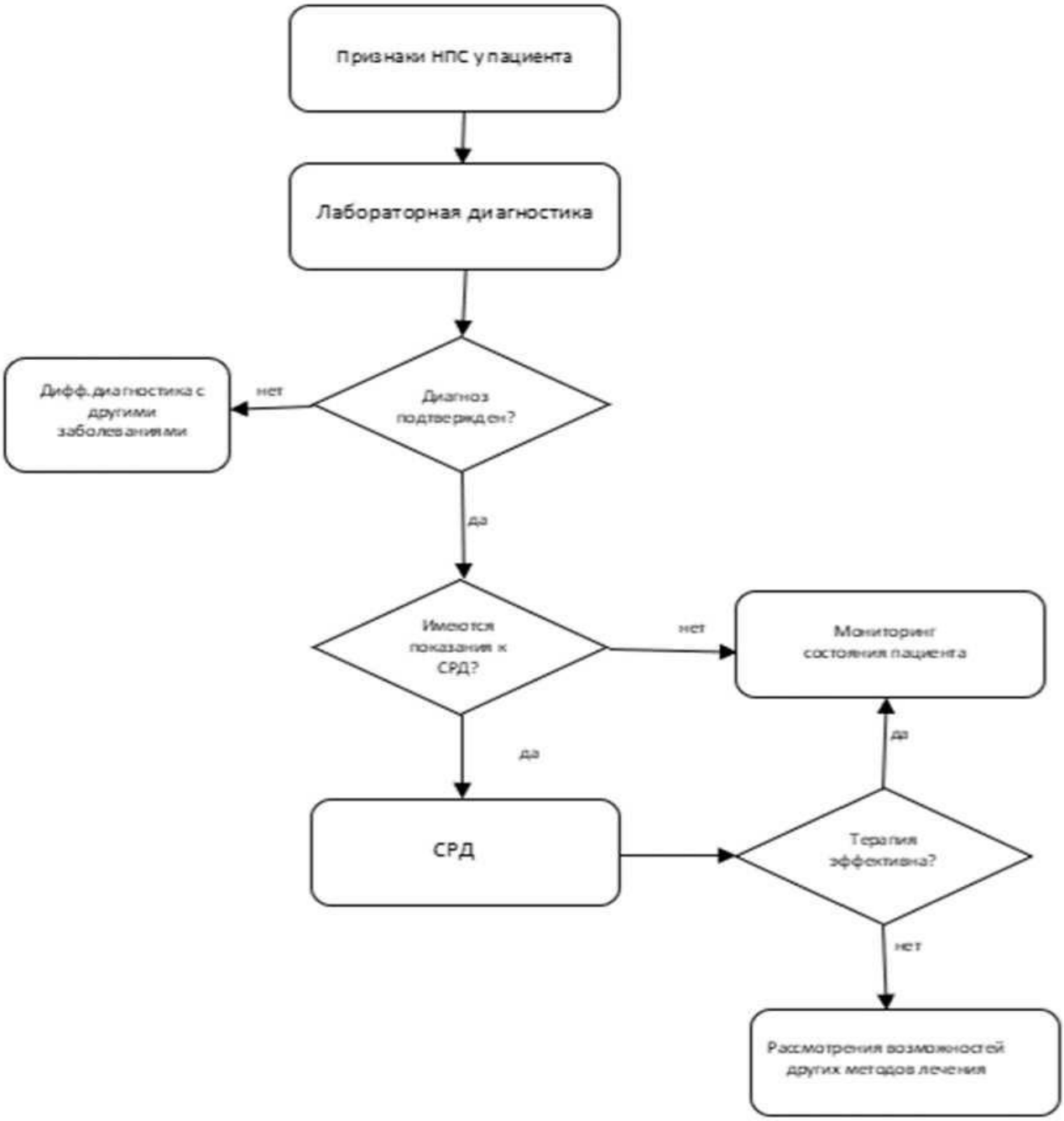
Периодичность повторных обследований пациентов с болезнью Ниманна-Пика типа С

Параметры	Периодичность повторных обследований
Общие	
Полное физикальное обследование, включая измерение роста, веса, окружности головы	Каждые 6 мес
Неврологическое обследование	
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
Другие показатели	
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
Лабораторные показатели	
Биохимический анализ крови (АСТ, АЛТ, кальций общий)	Каждые 6-12 мес
Общий анализ крови	Каждые 12 мес
Исследование лизосфингомиелина 509 в пятнах крови и/или холестан триола в плазме крови	Каждые 12 мес
УЗИ органов брюшной полости	Каждые 12 мес
МРТ или КТ головного мозга	Каждые 12 мес

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

Приложение Б

Алгоритмы действий врача



Приложение В

Информация для пациента

Болезнь Ниманна-Пика типа С

Причины болезни

Болезнь Ниманна-Пика типа С (НП-С) редкое, наследственное заболевание. При этой

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

болезни нарушается процесс распределения особого вещества – холестерина внутри клетки. Холестерин – это сложное и важное вещество, ответственное за выполнение широкого спектра функций в организме. И он очень важный и при этом крайне коварный. Обмен холестерина чрезвычайно сложен – только для его синтеза необходимо осуществление около 100 последовательных реакций. По большей части, он транспортируется в крови не в чистом виде, а в комплексных соединениях, которые бывают 2 видов: липопротеины низкой плотности (ЛПНП) и липопротеины высокой плотности (ЛПВП). Эти соединения в неправильном соотношении, так же как и высокий общий уровень холестерина, могут привести к серьезным сердечно-сосудистым заболеваниям. Однако, холестерин является жизненно необходимым веществом, т.к. он играет очень важную роль в метаболизме клеток. Он является необходимым компонентом всех клеточных мембран и принимает участие в выработке всех гормонов, включая тестостерон, эстроген и кортизол. Он также необходим для мозга, и снабжает ткани организма антиоксидантами. Холестерин, приносимый кровью в виде ЛПНП, поступает внутрь особых пузырьков в клетке после соединения ЛПНП с его рецепторами на мембране, а затем ЛПНП поступают в клеточные органеллы-лизосомы. После этого ЛПНП перевариваются, в этих реакциях принимают участие несколько ферментов и белков, в том числе белки NPC1, NPC2, а высвободившийся холестерин через мембрану лизосом поступает в цитоплазму. Известно несколько редких наследственных заболеваний, которые связаны с нарушениями обмена холестерина. Одни из них связаны с нарушениями его метаболизма внутри клеточных органелл-лизосом: недостаточность кислой липазы, болезнь Ниманна-Пика тип С. Другие заболевания обусловлены нарушениями процесса захвата и циркулирования холестерина в крови – семейная гиперхолестеринемия.

Болезнь Ниманна-Пика типа С – очень редкое заболевание и встречается с частотой 1:120000 – 1:150000 живых новорожденных, связанное с мутациями в генах NPC1 и NPC2.

Наследование

Наследуется синдром НП-С по аутосомно-рецессивному типу. Больной ребенок наследует по одному измененному гену (гену с мутацией в своей последовательности) от каждого из родителей. В семьях, где родители являются носителями болезни, риск рождения больного ребенка составляет 25% на каждую беременность. Поэтому если в семье родился больной ребенок, это не означает что все дети будут больны.

Клинические проявления НП-С

НП-С может начинаться в любом возрасте. В зависимости от возраста появления первых симптомов заболевания различают несколько форм: неонатальная (манифестация до трех месяцев), ранняя младенческая (три месяца – два года), поздняя младенческая (два-шесть лет), юношеская (6-15 лет) и взрослая (старше 15 лет).

Основные симптомы болезни:

- Затяжная желтуха в неонатальном периоде
- Гепатоспленомегалия (увеличение печени) или умеренная спленомегалия (увеличение селезенки)
- Задержка психического развития
- Экстрапирамидные нарушения
- Атаксия
- Катаплектические приступы
- Вертикальный надъядерный паралич взора

Возраст начала заболевания, тяжесть проявлений и скорость прогрессирования также вариабельны и могут отличаться у разных пациентов.

При начале заболевания в раннем детском возрасте наблюдается задержка психо-моторного развития, увеличение печени и селезенки. При начале заболевания в более позднем возрасте на

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

первый план выходят неврологические симптомы, такие как нарушения походки, глотания, и тонуса мышц. У большинства пациентов наблюдаются также когнитивные нарушения, в ряде случаев могут наблюдаться психические нарушения.

Как устанавливают диагноз

Врачи на основании клинических симптомов могут заподозрить болезнь. Затем проводятся лабораторные тесты и инструментальное исследование. Поскольку разные болезни очень похожи по своим клиническим проявлениям, необходимо подтвердить диагноз с помощью лабораторных методов. Подтверждающая диагностика НП-С заключается в определении концентрации особых метаболитов в пятнах высушенной крови или плазме крови (оксистеролы, лизосфингомиелин-509). В дальнейшем рекомендуется проведение ДНК диагностики (если метаболиты были повышены).

Лечение, наблюдение и плановые обследования

В настоящее время для данного заболевания разработано лечение субрат-редуцирующая терапия, позволяющая уменьшить неврологические проявления и замедлить прогрессирование заболевания.

Этот препарат не позволяет вылечить болезнь, но многие проявления заболевания могут быть замедлены и смягчены.

При применении этого препарата необходимо соблюдать диету, чтобы снизить риск нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта. В таблице приведены продукты, употребление которых должно быть ограничено.

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

ИЗБЕГАТЬ	ОГРАНИЧИТЬ	БЕЗ ОГРАНИЧЕНИЙ
Мучные изделия, крупы		
Хлеб белый, выпечка, печенье	Хлеб черный, макароны	
Хлопья для завтрака с молоком	Хлопья без молока, кукуруза	
Рис, бобовые	Манка	Гречка
Мясные/рыбные изделия, жиры		
Колбасные изделия		Все виды натурального мяса, яйца
		Все растительные жиры
		Все виды натуральной рыбы, морепродукты, рыбные консервы в масле
Молочные продукты		
Молочные продукты (молоко, творог, йогурт), кроме отдельных сортов сыров	Молоко с содержанием лактозы менее 90%	Прессованный сыр
Овощи/фрукты		
Капуста, лук, огурцы	Картофель, свекла	Все свежие, замороженные овощи (кроме перечисленных в других разделах)
	Натуральные фруктовые соки, пюре	Несладкие фрукты
Десерты, напитки		
Десерты, сладости	орехи	Глюкоза, фруктоза, мед
Варенье, сиропы, сладкие соки,		Травяные чаи с глюкозой, отвар

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

газированные напитки		шиповника

Наблюдение, плановые обследования и тесты

Для того, чтобы оценивать состояние пациента, эффект проводимой ферментной терапии, физиотерапии существуют различные тесты и шкалы. Очень важно не отказываться от проведения этих исследований, потому что они помогают врачам объективно оценивать состояние пациента, обосновать лечение или ввести изменения в программы реабилитации и абилитации. В таблице перечислены основные исследования для пациентов с НП-С и периодичность их проведения.

Периодичность повторных обследований пациентов с болезнью Ниманна-Пика типа С

Параметры	Периодичность повторных обследований
Общие	
Полное физикальное обследование, включая измерение роста, веса, окружности головы	Каждые 6 мес
Неврологическое обследование	
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
Другие показатели	
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
Лабораторные показатели	
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

Медико-генетическая консультация

Семьям, в которых есть пациент с НП-С, очень важно посетить врача генетика. Лечащие врачи не всегда имеют возможность поговорить с семьей и рассказать о всех рисках и возможностях, которые может предоставить современная генетическая служба. У врача генетика можно узнать о возможном риске рождения больного ребенка в данной семье, пройти обследование родственникам, если это необходимо. Обсудить возможности пренатальной и преимплантационной диагностики.

Пренатальная диагностика проводится на 9-11 неделях беременности. В клетках, выделенных из ворсин хориона, (то, из чего в последующем формируется плацента) определяют активность фермента, и проводят анализ для выявления мутаций в гене. На основании проведенного анализа делают вывод о том болен плод или здоров. Современные технологии позволяют проводить и преимплантационную диагностику: оплодотворение проводится в пробирке, затем отбирают только те оплодотворенные эмбрионы (на стадии нескольких бластомеров), в которых нет семейной мутации и именно их имплантируют (подсаживают) в организм матери. При данной

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

процедуре есть свои риски, которые может разъяснить врач генетик.

Где в России занимаются диагностикой и лечением

В нашей стране есть много центров, которые помогают пациентам с НП-С и другими редкими заболеваниями. В каждом из регионов за определенной клиникой также закреплены обязательства по проведению ферментной заместительной терапии. Необходимо уточнить у вашего врача-генетика в регионе после установления диагноза куда вам следует обращаться за плановой и за экстренной помощью, если она понадобится.

Узнать больше

В мире есть много организаций, которые могут помочь вам найти ответы на любые другие вопросы, связанных с НП-С:

Международный портал по редким болезням www.orpha.net

Европейская организация, объединяющая пациентов с разными редкими заболеваниями EURORDIS www.eurordis.org

Общественные организации и фонды России

НП-С типа входит в перечень орфанных заболеваний, лечение которых проводится за счет средств региональных бюджетов, и пациенты имеют возможность лечиться в России. Помочь пациентам получить лечение, повысить информированность общества о редких болезнях, а также добиваться продвижения законодательных инициатив в области орфанных заболеваний могут общественные организации. В сети интернет можно найти информацию о таких некоммерческих объединениях.

Помощь семьи

Конечно, многое зависит от врача, сколько он знает про ваше заболевание, как правильно он назначил лечение и как хорошо он объяснил вам принципы терапии. Но не забывайте – от семьи зависит успех лечения не в меньшей степени. Нужно соблюдать рекомендации, ни при каких условиях не терять надежду и самому стать экспертом в своем заболевании. Читайте литературу, общайтесь с семьями, не стесняйтесь задавать вопросы. И даже если вы не победите болезнь полностью, изменить жизнь к лучшему, сделать родного вам человека счастливым в ваших силах!

Для людей с мягкой формой заболевания необходимо научиться быть независимыми от своих семей. Не давайте ребенку и подростку замкнуться в себе. Ему нужны друзья, общение и навыки самостоятельной жизни.

Приложение Г1-ГN

Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1

Индекс вероятности диагноза НП-С у детей до 4 лет

Название на русском языке: Индекс вероятности диагноза НП-С у детей до 4 лет

Оригинальное название (если есть): The NPC-suspicion index in patients aged < 4 years.

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Pineda, M., Mengel, E., Jahnová, H. et al. A Suspicion Index to aid screening of early-onset Niemann-Pick disease Type C (NP-C). BMC Pediatr 16, 107 (2016) doi: 10.1186/s12887-016-0641-7 [61].

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

Тип (подчеркнуть):
- шкала оценки
- индекс
- вопросник
- другое

Назначение: клиническая диагностика – оценка вероятности диагноза НП-С у пациентов младше 4 лет.

Содержание (шаблон): каждому из симптомов, характерных для НП-С присваивается определенный балл в зависимости от значимости этого симптома в диагностике заболевания.

Ключ (интерпретация): при сумме баллов более 6 вероятности диагноза считается высокой

ЦНС	Селезенка	Печень	Легкие	Неонатальный период	Анамнез семейный
Геластическая катаплексия (3) Вертикальный надъядерный паралич взора (2)	Сплено-мегалия (4)	Затяжная желтуха (3) ↑ прямого билирубина (2) Гепато-мегалия (1)	Легочные инфильтраты (4)	Водянка или асцит плода (2)	Родители или сибсы с НП-С (6)
Дополнительно ЦНС+	Дополнительно спленомегалия +				
Атаксия (2) Умственная отсталость (1)	Атаксия (1) Умственная отсталость (1)				
ИТОГО					

Рисунок 1. Индекс вероятности диагноза НП-С у детей до 4 лет

Примечание: Симптомы атаксия и умственная отсталость являются дополнительными и учитываются только при наличии основных симптомов (геластическая катаплексия, вертикальный надъядерный паралич взора, спленомегалия)

Приложение Г2

Индекс вероятности диагноза НП-С у детей старше 4 лет

Название на русском языке: Индекс вероятности диагноза НП-С у пациентов старше 4 лет

Оригинальное название (если есть): The NPC-suspicion index.

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Wijburg FA, Sedel F, Pineda M, Hendriksz CJ, Fahey M, Walterfang M, et al. Development of a suspicion index to aid diagnosis of Niemann-Pick disease type C. Neurology. 2012; 78: 1560 – 7 [62].

Тип (подчеркнуть):
- шкала оценки
- индекс
- вопросник

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

- другое

Назначение: клиническая диагностика – оценка вероятности диагноза НП-С у пациентов старше 4 лет.

Содержание (шаблон): каждому из симптомов, характерных для НП-С присваивается определенный балл в зависимости от значимости этого симптома в диагностике заболевания.

Ключ (интерпретация): Диагноз болезни Ниманна-Пика типа С считается высоковероятной при сумме баллов более 70

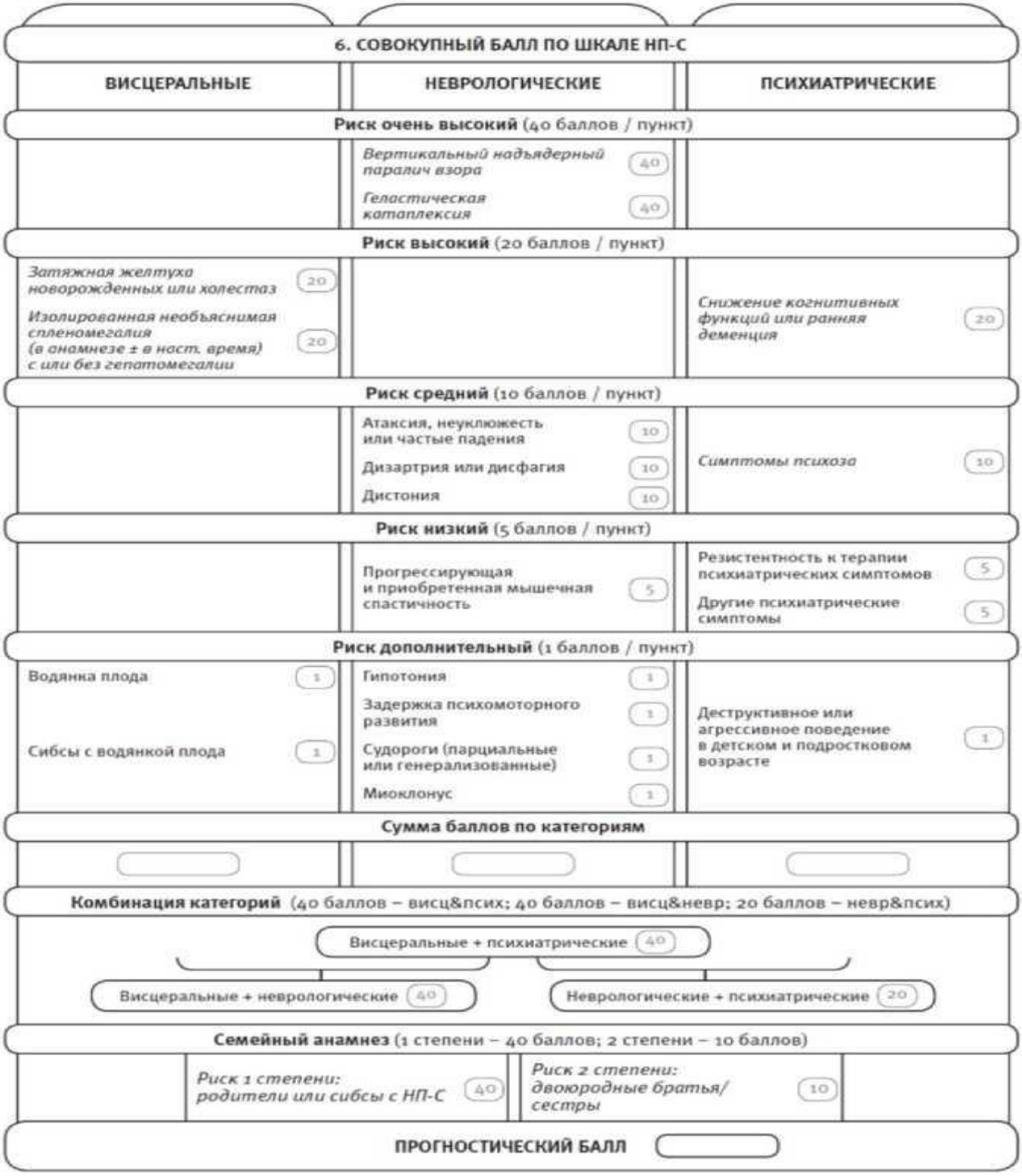


Рисунок 2. Индекс вероятности диагноза НП-С у пациентов старше 4 лет

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

Приложение Г3

Стандартный видеопротокол для клинической оценки двигательных функций

Название на русском языке: видеопротокол оценки двигательных функций при НП-С

Оригинальное название (если есть): Standard video protocol for clinical assessment

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): James E. Wraith, Matthias R. Baumgartner, et al. Recommendations on the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C, Molecular Genetics and Metabolism, 2009, Volume 98, Pages 152-165 [63], Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки
- индекс
- вопросник
- другое (видеопротокол для оценки двигательных функций)

Назначение: клиническая диагностика – оценка двигательных функций до терапии и на фоне лечения

Содержание (шаблон): видеорегистрация основных симптомов, характерных для НП-С.

Ключ (интерпретация): помогает зафиксировать основные клинические проявления НП-С и оценить динамику их изменений на фоне лечения

Видеопротокол

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.

Улучшенная вёрстка: Детская урология в Омске http://disuria.ru

Новые, изданные в 2020-2024 гг. и официально утверждённые Минздравом РФ, клинические рекомендации (руководства, протоколы лечения) – на нашем сайте.
Интернет-ссылка:
http://disuria.ru/load/zakonodatelstvo/klinicheskie_rekomendacii_protokoly_lechenija/54.

Если где-то кем-то данный документ был ранее распечатан, данное изображение QR-кода поможет вам быстро перейти по ссылке с бумажной копии – в нём находится эта ссылка.