

**ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ**  
**ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ**

**СОГЛАСОВАНО**

Заместитель председателя Ученого  
медицинского совета Департамента  
здравоохранения города Москвы

Л.Г. Костомарова

« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_

**УТВЕРЖДАЮ**

Первый заместитель руководителя  
Департамента здравоохранения  
города Москвы

А. И. Хрипун

« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_

**БОЛЕЗНЬ НИМАННА-ПИКА ТИПА С**

**Методические рекомендации №**

**Главный внештатный детский  
специалист невролог  
Департамента здравоохранения  
города Москвы**

**Т.Т. Батышева**

« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_

**Москва**  
**2014**

**Учреждение разработчик:** ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы»

**Составители:** доктор медицинских наук, профессор, директор ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии» Департамента здравоохранения города Москвы **Т.Т. Батышева**, доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии» Департамента здравоохранения города Москвы **О.В. Быкова**; кандидат медицинских наук, врач-генетик ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии» Департамента здравоохранения города Москвы **О.Б. Кондакова**, кандидат медицинских наук, зав. отделением кабинета ботулинотерапии, врач-невролог, врач функциональной диагностики **Л.Я. Ахадова**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии» Департамента здравоохранения города Москвы **Н.Н. Шатилова**, ученый секретарь ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии» Департамента здравоохранения города Москвы **С.В. Глазкова**.

**Рецензент:** доктор медицинских наук, заведующая отделением медицинской генетики Российской детской клинической больницы **С. В. Михайлова**

**Назначение:** специалистов по детской неврологии и генетике, врачей окружных клиничко-диагностических центров, стационаров, реабилитационных центров, осуществляющих раннюю диагностику, лечение и реабилитацию детей с патологией центральной нервной системы.

Данный документ является собственностью Департамента Здравоохранения города Москвы, не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения.

## Предисловие

Редкие заболевания есть в каждой области медицины. Примерно 80 % из них имеют генетическую природу и примерно 70% из них протекают с вовлечением в патологический процесс центральной и периферической нервной системы. Всего же, по оценкам экспертов, в мире насчитывается около 5–7 тысяч опасных для жизни редких заболеваний. Среди них встречаются весьма экзотические недуги: синдром кабуки (в Европе зафиксировано около 300 случаев), синдром Паллистера-Киллиана (в Европе — 30 случаев), прогрессирующая костная гетероплазия, болезнь Нимана-Пика, болезнь Гоше. Есть и те, что встречаются чаще: муковисцидоз, гемофилия, различные формы рака, миелома, болезнь Альцгеймера, болезнь Гентингтона и другие.

Наследственные болезни накопления (Lysosomal Storage Diseases) - группа заболеваний, развивающихся при нарушении распада углеводсодержащих соединений и накоплении макромолекул в различных органах и тканях организма в результате генетически обусловленного дефицита ферментов.

Среди них наибольшее значение имеют следующие группы болезней:

- мукополисахаридозы (МПС);
- муколипидозы;
- гликопротеинозы;
- сфинголипидозы;
- ряд других лизосомных болезней накопления (болезнь Помпе).

К настоящему времени выделено около 100 различных нозологических форм болезней накопления.

До недавнего времени медицина не располагала эффективными средствами лечения больных с наследственными болезнями накопления. Терапия носила паллиативный характер. С 90-х гг. XX столетия начата клиническая коррекция лизосомных болезней накопления с помощью практически безопасной и эффективной ферментозаместительной терапии (Enzyme Replacement Therapy). Суть этой терапии - введение в организм пациента фермента с нормальной активностью. Модифицированная форма фермента помогает проникать ему в клетки тканей мишеней, катализируя гидролиз субстратов накопления. Поскольку период полувыведения фермента в клетке составляет несколько десятков часов, необходимо проводить ферментозаместительную терапию в течение всей жизни. Болезни накопления (синоним: тезауризмозы, накопительные ретикулезы) — общее название большой группы заболеваний, характеризующихся врожденными или

приобретенными нарушениями метаболизма и патологическим накоплением в крови и (или) клетках различных органов продуктов обмена веществ.

Болезнь Нимана-Пика относится к группе наследственных дегенеративных заболеваний нервной системы человека, при которых имеет место накопление липидов в головном и костном мозге, лимфатических узлах, селезёнке и печени, т.е. относится к сфинголипидозам.

Выделяют три класса сфинголипидов (сфингомиелины, ганглиозиды, цереброзиды) и, соответственно, три группы сфинголипидозов — сфингомиелиноз, ганглиозидозы и цереброзидозы. Сфинголипидозы относятся к тезауридозам (болезням накопления) — наследственным заболеваниям, при которых происходит накопление какого-либо вещества из-за отсутствия или дефекта фермента, метаболизирующего его.

I. Сфингомиелино́з (болезнь Ниманна—Пика).

II. Ганглиозидо́зы

Болезнь Те́я—Са́кса

Болезнь Сандхо́ффа—Но́рмана—Ла́ндинга

Ювенильный ганглиозидоз.

III. Цереброзидо́зы

Глюкоцереброзидоз (болезнь Гоше́)

Галактоцереброзидоз (болезнь Кра́ббе)

Болезнь Фа́бри — нарушение обмена ди- и тригексоцереброзидов

Сульфатидо́з (болезнь Гринфилда—Шольца)

Болезнь О́стина — сочетанное нарушение обмена сульфатидов и мукополисахаридов.

Ведущими изменениями при всех этих заболеваниях являются поражения:

1. нервной системы,
2. печени
3. селезёнки.

Учитывая тяжесть и полиорганность поражения при этом заболевании в России принят стандарт оказания специализированной медицинской помощи пациентам с болезнью Нимана Пика тип С. «В соответствии со статьей 37 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. N 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" (Собрание законодательства Российской Федерации, 2011, N 48, ст. 6724; 2012, N 26, ст. 3442, 3446) приказываю: утвердить стандарт специализированной медицинской помощи детям при болезни Нимана-Пика, тип С согласно приложению».

## **Введение**

Болезнь Ниманна-Пика типа С (НП-С) редкое, прогрессирующее наследственное заболевание, болезнь внутрилизосомного накопления липидов, связанное с мутациями в генах NPC1 и NPC2. НП-С характеризуется широким клиническим полиморфизмом и мультисистемностью проявлений: висцеральные, неврологические и психиатрические симптомы могут выявляться как изолировано, так и в сочетании друг с другом. Возраст начала заболевания, тяжесть проявлений и скорость прогрессирования также варьибельны и могут отличаться у разных пациентов. Разнообразие и неспецифичность клинических симптомов, а также широкий диапазон возраста манифестации часто приводит к задержке в постановке диагноза в среднем на 5-6 лет, в ряде случаев диагноз не устанавливается совсем.

Наличие патогенетической субстрат-редуцирующей терапии (Миглустат) позволяет уменьшить неврологические проявления и замедлить прогрессирование заболевания. Эффективность терапии зависит от времени начала лечения, на более ранних стадиях заболевания лечение более эффективно, в связи с чем, возникает вопрос о более раннем выявлении заболевания.

## **История вопроса**

Впервые болезнь Ниманна-Пика типа С была описана в конце 1920 -х годов немецким педиатром Albert Niemann, который описал основные клинические проявления заболевания, и Ludwig Pick, который описал патоморфологические признаки заболевания. В дальнейшем было установлено, что у ряда пациентов патологические проявления связаны с дефицитом кислой сфингомиелиназы, у других же наблюдается нарушение транспорта липидов без ферментного дефекта. В 1958 году A.Crocker и Farber выделил 4 клинические формы болезни Ниманна-Пика: А, В, С и D. Тип А характеризуется тяжелыми висцеральными симптомами с вовлечением ЦНС, тип В характеризуется хроническим течением, гепатоспленомегалией, нервная система обычно не вовлекается. Оба типа (А и В) связаны с мутациями в гене SMPD1 и дефицитом сфингомиелиназы. В 1966 году Brady с соавторами описали отсутствие ферментного дефекта при типе С и D. В 1994 году была установлена генетическая самостоятельность болезни Ниманна-Пика типа С, тип D в настоящее время рассматривается как подтип НП-С.

## **Эпидемиология**

Болезнь Ниманна-Пика типа С – панэтническое заболевание, хотя в некоторых специфических этнических группах может встречаться более часто. Истинная распространенность болезни Ниманна-Пика типа С вероятно недооценивается из-за полиморфизма проявлений и трудностей диагностики. На сегодняшний день заболеваемость оценивается между 0,66 и 0,83 на 100 000 живых новорожденных (1:120 000 - 1:150 000). Заболеваемость оценивалась по соотношению выявленных случаев НП-С по отношению к числу новорожденных в период 1988-2002 во Франции, Германии, Великобритании. В то же время, обновленные данные (Франция 2000-2009) показывают, что заболеваемость составила 0,96 на 100 000 новорожденных (1: 104 000), что позволяет предположить более высокую распространенность этого заболевания.

### **Этиология и патогенез**

НП-С является аутосомно – рецессивным наследственным заболеванием, связанным с мутациями в генах NPC1 (~ 95% случаев) и NPC2 (~ 4% случаев), у ряда пациентов генетический дефект установить не удастся. Ген NPC1 локализован на хромосоме 18q11-12, содержит 25 экзонов, ген NPC2 расположен на хромосоме 14q24.3, содержит 5 экзонов. К ноябрю 2012 года было идентифицировано 252 патогенных мутации в гене NPC1 и 18 - в гене NPC2. Для отдельных мутаций описаны гено-фенотипические корреляции, в то же время наблюдаются различные клинические проявления у sibсов с идентичными мутациями. Мутации приводят к нарушению внутрилизосомного транспорта липидов и нарушению эстерификации холестерина, в результате чего происходит внутриклеточное накопление различных типов липидов и нарушение обмена гликофинголипидов в различных органах и тканях, приводящее к характерным клиническим проявлениям. В печени и селезенке происходит преимущественное накопление неэстерифицированного холестерина и сфингомиелина (превышение концентрации в 2-5 раз по сравнению со здоровыми), фосфатов, гликолипидов (лактозилцерамид и гликозилцерамид), а также свободного сфингозина и сфинганина. В головном мозге в меньшей степени выявляется накопление холестерина и сфингомиелина, преимущественно накапливаются гликофинголипиды, особенно GM 2 и GM3. Накопление липидов вызывает увеличение размеров клетки с последующей ее гибелью, что и обуславливает клинические проявления.

### **Клинические проявления и дифференциальная диагностика**

Болезнь Ниманна-Пика типа С является системным заболеванием с преимущественным поражением селезенки, печени и головного мозга, приводящим к висцеральным, неврологическим и психиатрическим проявлениям (Таб. 1).

**Таблица 1.**

**Классификация проявлений НП-С**

Висцеральные	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Изолированная необъяснимая спленомегалия</li> <li>• Гепатомегалия/спленомегалия</li> <li>• Затяжная неонатальная холестатическая желтуха</li> <li>• Водянка плода и асцит плода</li> <li>• Патология легких (аспирационная пневмония, альвеолярный липидоз, интерстициальные проявления)</li> <li>• Тромбоцитопения легкой степени тяжести</li> </ul>
Неврологические	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Вертикальный надъядерный паралич взора</li> <li>• Геластическая катаплексия</li> <li>• Атаксия</li> <li>• Дистония</li> <li>• Дизартрия</li> <li>• Дисфагия</li> <li>• Гипотония</li> <li>• Неуклюжесть</li> <li>• Задержка психомоторного развития</li> <li>• Судороги</li> <li>• Нарушения слуха</li> </ul>
Психиатрические	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Задержка психического развития и пресенильное снижение когнитивных функций</li> <li>• Органический психоз</li> <li>• Деструктивное/агрессивное поведение</li> <li>• Прогрессирование психиатрических симптомов, резистентность к терапии</li> </ul>

Возраст начала манифестации варьирует в широком диапазоне: от перинатального периода до взрослого, с пиком манифестации в детском возрасте (5-8 лет). НП-С

характеризуется сочетанием висцеральных, неврологических и психиатрических симптомов, в то же время гепатоспленомегалия может предшествовать неврологическим и психиатрическим симптомам в течении многих лет. Наиболее четко мультисистемность прослеживается при ранней манифестации заболевания, при позднем начале на первый план выходят прогрессирующие неврологические и психиатрические расстройства. При манифестации в раннем младенческом возрасте часто наблюдается задержка психомоторного развития, при манифестации в более позднем возрасте утрата ранее приобретенных навыков.

### ***А. Классификация***

В зависимости от возраста начала болезни НП-С различают несколько форм болезни, различающиеся по типу течения и продолжительности жизни: неонатальная (манифестация до 3 месяцев), ранняя младенческая (3 месяца - 2 года), поздняя младенческая форма (2 – 6 лет), юношеская (6 – 15 лет) и взрослая формы (старше 15 лет) (Таб. 2)

**Таблица 2.**

**Клинические проявления болезни Ниманна-Пика типа С в зависимости от возраста манифестации.**

Возраст	Форма	Клинические проявления
< 3 мес	Перинатальная	<ul style="list-style-type: none"> <li>• внутриутробная водянка плода</li> <li>• затяжная желтуха</li> <li>• внутрипеченочный холестаз</li> <li>• гепатоспленомегалия</li> <li>• асцит</li> <li>• мышечная гипотония</li> <li>• задержка психомоторного развития</li> <li>• легочные инфильтраты</li> </ul>
От 3 месяцев до 2 лет	Ранняя младенческая	<ul style="list-style-type: none"> <li>• гепатоспленомегалия</li> <li>• задержка психомоторного развития</li> <li>• мышечная гипотония</li> <li>• прогрессирующие мозжечковые расстройства (атаксия, дизартрия,</li> </ul>



		дисфагия)
От 2 до 6 лет	Поздняя младенческая	<ul style="list-style-type: none"> <li>• гепатоспленомегалия</li> <li>• утрата ранее приобретенных психомоторных навыков</li> <li>• мышечная гипотония</li> <li>• прогрессирующие мозжечковые расстройства (атаксия, дизартрия, дисфагия)</li> <li>• эпилептические приступы</li> <li>• вертикальный паралич взора (у детей старше 3 лет)</li> </ul>
От 6 до 15	Юношеская (классическая)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• гепатоспленомегалия</li> <li>• утрата ранее приобретенных навыков</li> <li>• прогрессирующие мозжечковые расстройства (атаксия, дизартрия, дисфагия)</li> <li>• эпилептические приступы</li> <li>• экстрапирамидные нарушения (гиперкинезы, мышечные дистонии)</li> <li>• вертикальный паралич взора</li> <li>• катаплексия</li> </ul>
Старше 15 лет	Взрослая	<ul style="list-style-type: none"> <li>• спленомегалия/гепатоспленомегалия</li> <li>• утрата ранее приобретенных навыков</li> <li>• когнитивные нарушения</li> <li>• психиатрические симптомы (психозы, депрессии, шизофреноподобные состояния)</li> <li>• прогрессирующие мозжечковые расстройства (атаксия, дизартрия, дисфагия)</li> <li>• эпилептические приступы</li> <li>• экстрапирамидные нарушения (гиперкинезы, мышечные дистонии)</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• вертикальный паралич взора</li> <li>• катаплексия</li> </ul>
--	--	---

## **В. Висцеральные проявления**

**Изолированная необъяснимая спленомегалия с/без гепатомегалии** наблюдается у большинства пациентов с НП-С. Сочетание необъяснимой спленомегалии с неврологическими и психиатрическими симптомами всегда является высоким предиктором НП-С. Выраженность спленомегалии колеблется от незначительной, выявляемой только на УЗИ, до выраженной, более значимое увеличение характерно для раннего детского возраста. Важно, что выраженность спленомегалии не коррелирует с выраженностью и началом манифестации неврологических симптомов, а также тяжестью заболевания. Отсутствие спленомегалии не является причиной для отказа от исключения диагноза НП-С. У подростков и взрослых часто изменения выявляются только при проведении ультразвукового исследования. В отличие от спленомегалии гепатомегалия является менее специфичным симптомом НП-С, обычно наблюдается в сочетании с увеличением селезенки, редко изолированно. Гепатоспленомегалия может наблюдаться и при других наследственных болезнях обмена, таких как мукополисахаридозы, болезнь накопления гликогена, Сандхофф синдром, ганглиозидоз GD3, дефицит лизосомной кислой липазы, а также при болезни Ниманна-Пика типа А и В.

**Затяжная холестатическая желтуха новорожденных**. Спектр печеночных нарушений в период новорожденности колеблется от транзиторной конъюгационной гипербилирубинемии до тяжелой холестатической гепатопатии с развитием печеночной недостаточности и смерти в первые годы жизни. Наличие затяжной холестатической желтухи новорожденных в анамнезе является высоким предиктором НП-С, более характерно для пациентов с ранней младенческой и поздней младенческой формой. Повышение уровня конъюгированного билирубина составляет до 30% от общего билирубина на период свыше 2 недель, имеет холестатическую природу. У пациентов может наблюдаться ахоличный стул.

## **Водянка плода или асцит у плода**

Водянка плода у пациентов или сибсов часто наблюдается в периоде новорожденности при многих лизосомных болезнях накопления, при НП-С наблюдается реже, чем при других болезнях накопления. Водянка плода при НП-С имеет неиммунную природу и

всегда сопровождается асцитом, никогда не проявляется как классическая водянка плода. Обычно диагностируется с помощью ультразвука на дородовом этапе, проявляется отечностью и накоплением жидкости в абдоминальной или околосердечной полостях. Факт водянки плода часто остается неизвестен педиатрам, т.к. наблюдает это проявление акушер-гинеколог. Дифференциальная диагностика водянки плода проводится с хромосомной патологией, врожденными пороками сердца, инфекционными заболеваниями и нарушениями обмена гемоглобина.

### **Другие симптомы**

*Поражение легких* может наблюдаться как при НП-С1 так и при НП-С2, обычно при более тяжелых формах заболевания. При НП-С2 клиническая картина может быть сходной с хроническим заболеванием легких у новорожденных, при отсутствии анамнестических предпосылок для этого. На спиральной компьютерной томографии выявляются признаки интерстициального поражения ткани легких.

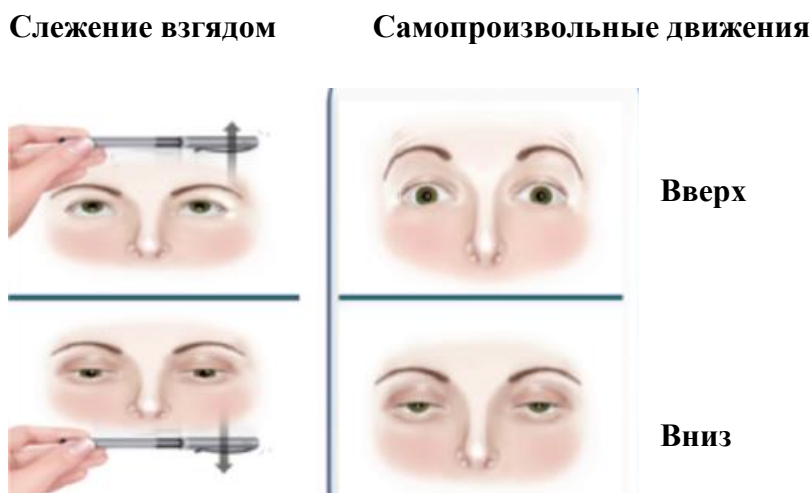
Редко сообщалось о случаях *легкой тромбоцитопении* в периоде новорожденности или первые месяцы жизни при НП-С. Это проявление неспецифично, часто наблюдается при спленомегалии, может наблюдаться и при других лизосомных болезнях накопления. Инфильтрация костного мозга *пенистыми клетками* может наблюдаться при НП-С, обычно при наиболее тяжелых формах, сопровождающихся выраженной спленомегалией.

## **С. Неврологические проявления НП-С**

### **Вертикальный надъядерный паралич взора (ВНПВ)**

ВНПВ характеризуется замедлением саккадических движений глаз в вертикальной плоскости в результате поражения надъядерных структур мозга. ВНПВ является значимым предиктором НП-С, особенно в сочетании со спленомегалией, атаксией и психозом. На поздних стадиях заболевания присоединяется и горизонтальный паралич взора, в результате прогрессирующего поражения нейронов ретикулярной формации парамедиальной области моста. Замедление саккадических движений глаз может приводить к компенсаторным движениям головы и морганию. ВНПВ обычно диагностируется с возраста 2 лет. Важно при проведении неврологического обследования проверять не только слежение за молоточком, но и самопроизвольные движения глаз: перемещение взгляда между двумя зафиксированными предметами в горизонтальной и в вертикальной плоскости (Рис 1)

Рисунок 1



В отличие от ВППВ при НП-С при окуломоторной апраксии чаще наблюдается паралич взора в горизонтальной плоскости. Дифференциальный диагноз ВППВ также проводится с прогрессирующим параличом взора или таупатией, множественной системной атрофией, деменцией с тельцами Леви, спиноцереbellарной атаксией, болезнью Тэя-Сакса, дефицитом витамина В 12, энцефалопатией Верника, болезнью Гентингтона, Крейтцфельдт –Якоб синдромом.

### **Атаксия**

Атаксия, возникающая в результате ранней гибели клеток Пуркинью, является умеренным предиктором НП-С. Значимость данного симптома увеличивается при сочетании с дистоническими поражениями в руках и лице. Атаксия при НП-С характеризуется медленным прогрессированием, походка остается нормальной на ранней стадии заболевания. Обычно атаксия развивается после дистонии, однако при ранних младенческих формах атаксия может появляться до дистонии.

В отличие от наследственной прогрессирующей церебеллярной атаксии при НП-С: не наблюдаются ретинальная/макулярная дегенерация и периферическая нейропатия у взрослых пациентов, выраженная атрофия мозжечка наблюдается только на поздних стадиях заболевания. У пациентов с НП-С также обычно присутствует ВППВ.

Сочетание атаксии со спленомегалией является значимым предиктором НП-С.

### **Геластическая катаплексия.**

Геластическая катаплексия характеризуется неожиданной утратой мышечного тонуса, которая приводит к падениям, является значимым предиктором НП-С, особенно в сочетании с ВНПВ. Геластическая катаплексия не сопровождается потерей сознания, степень выраженности может варьировать от легких кивков головы до полного падения, обычно регистрируется с возраста 2 лет, может провоцироваться эмоциональным воздействием (смехом). Часто данный симптом пропускается или ошибочно расценивается как проявление вторичной церебеллярной атаксии. Изменения на ЭЭГ обычно не выявляются в отличие от геластической эпилепсии. Для дифференциальной диагностики с нарколептической тетрадой, которая включает в себя катаплексию, нарколепсию, нарушения сна, галлюцинации во время сна, необходимо исключить нарколепсию, которая не наблюдается при НП-С.

### **Дистония.**

Дистония – неврологическое нарушение, характеризующееся непроизвольными мышечными сокращениями, в результате поражения базальных ганглиев, в меньшей степени мозжечка. Данный симптом более характерен для подростковых/взрослых форм НП-С, реже встречается при младенческих формах, умеренный предиктор НП-С.

Дистония иногда может проявляться изолированно, однако чаще в сочетании с атаксией, что может приводить к ошибочной диагностике наследственной первичной дистонии. На ранних стадиях наблюдаются нарушения в конечностях (сгибательные движения внутрь в руках) и лице (насильственная улыбка при разговоре), затем вовлекаются шея и туловище, нарушения походки развиваются на поздних стадиях заболевания, проявления усиливаются при интеркуррентных заболеваниях.

Дифференциальная диагностика проводится с другими врожденными нарушениями метаболизма, включая митохондриальные заболевания, сопровождающиеся нарушением тканевого дыхания, дефицитом пируват дегидрогеназы, дефицитом транспорта глюкозы 1, дефицитом витамина Е, органической ацидезией, нарушением цикла мочевины, гомоцистеинурией, болезнью Вильсона.

### **Дизартрия/Дисфагия**

Дизартрия проявляется замедленной и прерывистой речью, вызывается, как и атаксия с дистонией, поражением мозжечка и базальных ганглиев.

Дисфагия, проявляющаяся затруднением глотания, вызывается не только дисфункцией структур ствола мозга, но и патологическими изменениями в коре лобных долей. Дисфагия частый симптом НП-С, развивается на ранних стадиях заболевания. На поздних стадиях заболевания вызывает серьезные проблемы, часто приводя к смерти в результате аспирационной пневмонии.

Дизартрия и дисфагия являются умеренными предикторами НП-С, значимость повышается при сочетании с другими специфичными симптомами НП-С.

### **Гипотония**

Гипотония – первый неврологический симптом, появляющийся на втором году жизни, неспецифичен, при манифестации на первом году может быть признаком более тяжелой младенческой формы НП-С. У детей 1-2 года жизни может наблюдаться неуклюжесть в результате комбинации гипотонии, начальных симптомов атаксии и глазодвигательных нарушений, что часто приводит к трудностям с выполнением манипуляций. В школьном возрасте неуклюжесть обычно развивается в результате атаксии, у детей наблюдаются трудности с письмом. Прогрессирование неуклюжести связано с развитием дисметрии.

### **Задержка психомоторного развития**

Задержка психомоторного развития является дополнительным предиктором НП-С, включает в себя задержку формирования психо-моторных навыков, таких как ходьба, манипуляции руками, удержание головы, речь, слежение взглядом, зрительный контакт, социальное развитие (интерактивные игры). В сочетании со спленомегалией без гепатомегалии и ВНПВ являются специфичным признаком НП-С. Практически все дети с НП-С, презентующие задержкой психомоторного развития, имели в анамнезе спленомегалию. Выраженность данного симптома варьирует в широких пределах, наличие данного проявления может быть полезным для постановки диагноза в раннем младенческом возрасте.

### **Судороги**

Судороги не являются специфичным симптомом НП-С, могут быть парциальными или генерализованными, миоклоническими или тонико-клоническими, варьируют по тяжести

проявлений и частоте. Дифференциальный диагноз проводится с такими заболеваниями как миоклоническая эпилепсия и митохондриальные заболевания.

### **Нарушения слуха**

Нейросенсорная тугоухость различной степени выраженности наблюдается при НП-С примерно в 20% случаев, чаще во взрослом возрасте.

## **Д. Психиатрические проявления при НП-С**

### **Снижение когнитивных функций**

Прогрессирующее снижение когнитивных функций характерно для НП-С и является специфичным индикатором этого заболевания, особенно в сочетании с ВППВ.

При взрослых/подростковых формах НП-С характеризуется первоначально снижением способности к целенаправленной деятельности, с последующим снижением памяти. Снижение когнитивных функций проявляется расторможенностью, персеверацией (отсутствием гибкости, трудности с переключением), снижением критичности, самоанализа, способности к абстрагированию, а также способности к концентрации внимания. У детей данный симптом проявляется задержкой нормального психического развития или умственной ретардацией. Обычно дети достигают определенной ступени развития, затем, после интервала плато, теряют достигнутые навыки. В детском возрасте может наблюдаться синдром дефицита внимания с гиперактивностью.

Снижение памяти проявляется затруднением запоминания новых событий и дезориентацией. Данные проявления вызваны изменениями в гиппокампе и нарушением межнейронных связей в белом веществе лобных подкорковых структур.

### **Психоз**

Психоз характеризуется галлюцинациями, бредом и/или нарушением мыслительного процесса, является умеренным индикатором НП-С. При НП-С симптомы психоза чаще наблюдаются у подростков и взрослых, может наблюдаться резистентность к проводимой терапии.

### **Алгоритм диагностики**

Гетерогенность клинических проявлений значительно затрудняет своевременную диагностику болезни Ниманна-Пика типа С.

В настоящее время группой экспертов по НП-С разработан Индекс вероятности НП-С\*, который помогает врачам выявить наиболее специфичные для данного заболевания симптомы и определить риск наличия НП-С в баллах.

Согласно этой шкале, диагноз НПС является высоковероятным при суммарном наборе баллов:

- более 70 баллов - пациента необходимо направить в специализированную лабораторию для подтверждения или исключения заболевания
- от 40-69 баллов - необходимо детальное обследование больного с привлечением дополнительных методов диагностики
- < 40 баллов – диагноз считается маловероятным

**Таблица 3.**

**Индекс вероятности НП-С**

<b>Риск/Категория</b>	<b>Висцеральные</b>	<b>Неврологические</b>		<b>Психиатрические</b>	
<i>Очень высокий</i> 40 баллов/пункт		Вертикальный надъядерный паралич взора			
		Геластическая катаплексия			
<i>Высокий</i> 20 баллов/пункт	Затяжная желтуха новорожденных			Снижение когнитивных функций или ранняя деменция	
	Изолированная необъяснимая спленомегалия (в анамнезе±в наст. время) с или без гепатомегалии				
<i>Средний</i> 10 баллов/пункт		Атаксия, неуклюжесть или частые падения		Симптомы психоза	
		Дизартрия или			



		дисфагия			
		Дистония			
<i>Низкий</i> 5 баллов/пункт		Прогрессирующая и приобретенная мышечная спастичность		Резистентность к терапии психиатрических симптомов	
				Другие психиатрические симптомы	
<i>Дополнительно</i> 1 балл/пункт	Водянка плода	Гипотония		Деструктивное или агрессивное поведение в детском и подростковом возрасте	
	Сибсы с водянкой плода	Задержка психомоторного развития			
		Судороги (парциальные или генерализованные)			
		Миоклонус			
<b>Сумма по категориям</b>					
<b>Комбинация категорий</b>	Висцеральные+ психиатрические 40 баллов	Висцеральные+ неврологические 40 баллов		Неврологические+ психиатрические 40 баллов	
<b>Семейный анамнез</b>	Риск 1 степени: Родители или сибсы с НПС 40 баллов	Риск 2 степени: Двоюродные братья/сестры 10 баллов			
<b>Прогностический балл</b>					

**\*Индекс не достоверен у детей до 4 лет**

Mendel с соавторами предложили иную категоризацию сочетания симптомов НП-С (Таб. 4)

Согласно данной категоризации, пациенту необходимо исключать НП-С при наличии хотя бы 2 симптомов из предложенных групп, например спленомегалии + гипотонии или атаксии в сочетании с дизартрией.

**Таблица 4.**

**Сочетание симптомов и проявлений НП-С для проведения селективного скрининга**

Спленомегалия +	Вертикальный надъядерный паралич зрения
	Гипотония
	Шизофреноподобный психоз
	Геластическая катаплексия
	Задержка психо-моторного развития
	Дистония
Атаксия +	Дизартрия/дисфагия
	Снижение когнитивных функций
Симптомы психоза +	Снижение когнитивных функций

Болезнь Ниманна – Пика типа С является системным заболеванием, поэтому для его выявления необходимо комплексное обследование пациента.



Оценка прогрессирования заболевания и ответа на

проводимую терапию

- Гепатоспленомегалия

Оценка психического статуса

- Тесты на выявление когнитивных нарушений
- Консультация психиатра

### **Диагностика НПС**

ДНК-диагностика является наиболее предпочтительным методом верификации диагноза. Описано несколько относительно распространенных мутаций в гене NPC1, которые локализованы в 20–22 экзонах гена NPC1, но, в большинстве случаев, требуется полное секвенирование генов NPC1 и NPC2 для выявления мутаций. Информативность такого тестирования составляет около 94%.

Во многих странах основным методом лабораторной диагностики НПС является нагрузочный тест с филипином. При окрашивании культуры клеток фибробластов наблюдаются интенсивные флюоресцирующие области, сконцентрированные вокруг ядра клетки, которые соответствуют накоплению незтерифицированного холестерина. Это исследование проводится только в небольшом числе зарубежных лабораторий. Дополнительными биохимическими маркерами могут быть: снижение активности сфингомиелиназы в лейкоцитах крови (20–30% от нормы), повышение активности маркерного фермента лизосом — хитотриозидазы в плазме крови.

Для первичного скрининга используется тест на Оксистерол/Триол методом ГХ ТМС. Оксистерол является продуктом метаболизма холестерина и повышается в плазме крови у пациентов с НПС.

### **Лечение**

Субстрат редуцирующая терапия

Миглустат (N-бутилдеоксиножиримицин; NB-DNJ; OGT-918)– небольшая молекула иминосакхара, которая обратимо ингибирует синтез глюкоцерамидсинтазы, первого

фермента участвующего в синтезе гликофинголипидов. На животных моделях с НПС было убедительно продемонстрировано, что на фоне лечения снижается накопление ганглиозидов, останавливается нейрональная дисфункция и значительно (25%) увеличивается продолжительность жизни у леченных животных. Способность миглустата проникать через гематоэнцефалический барьер указывало на возможность применения препарата при ЛБН с преимущественным вовлечением в патологический процесс нервной системы. На основании проведенных рандомизированных, плацебо контролируемых клинических испытаний и динамическом наблюдении пациентов с НПС в январе 2009 года Завеска® (Миглустат) был одобрен как препарат для лечения прогрессирующих неврологических нарушений при болезни НПС как у взрослых, так и у детей. Терапия данным препаратом является единственным видом терапии НПС, которая позволяет замедлить прогрессирование болезни, и не имеет выраженных побочных эффектов. Препарат Завеска назначают перорально, он разрешен к применению с 4-летнего возраста. Рекомендуемая доза для взрослых и детей старше 12 лет составляет 200 мг 3 раза в день. Детям от 4 до 11 лет доза — исходя из площади поверхности тела.

Симптоматическая терапия применяется наряду с патогенетическим лечением и включает в себя: антиэпилептические препараты, трициклические антидепрессанты для купирования приступов катаплексии, препараты для коррекции нарушений сна и другие.

### **Заключение**

Таким образом, на основании комплексного анализа клинических и параклинических данных сегодня возможно в ранние сроки диагностировать болезнь НПС, что крайне важно для проведения эффективной и своевременной патогенетической терапии. В настоящее время болезнь Нмана-Пика перешла в категорию курабельных наследственных заболеваний. Есть литературные данные о положительном симптоматическом и патогенетическом действии препарата миглустат что обеспечивает уменьшение их накопления в клетках. Миглустат улучшает или стабилизирует глазодвигательные функции, оказывает положительное влияние на когнитивную сферу, глотание, минимизирует двигательные нарушения, что в совокупности с правильным медицинским уходом значительно увеличивает продолжительность жизни пациентов.

Учитывая мировые литературные данные о частоте встречаемости болезни НПС и типичную манифестацию в детстве, (возраст пациентов к дебюту клинической симптоматики широко варьирует — от срока внутриутробного развития до 6-го десятилетия жизни) необходима настороженность и максимальная информированность педиатров, неврологов, гастроэнтерологов и др. специалистов в отношении этого тяжелого и в тоже время имеющего субстрат редуцирующую терапию заболевания. Крайне важным является и тот факт, что в настоящее время ДНК-анализ позволяет своевременно верифицировать диагноз у больных и провести пренатальную диагностику в семьях с отягощенным анамнезом по данному заболеванию.

#### **Дополнительная информация для специалистов**

Лабораторная ДНК диагностика болезни Нимана-Пика: Лаборатория наследственных болезней обмена веществ Медико – генетического научного центра РАМН 115478, г. Москва, ул. Москворечье, д.1, каб 103, тел/факс: +7 (499) 324-2004, e-mail: [labnbo@yandex.ru](mailto:labnbo@yandex.ru)

Индекс вероятности НП-С

[www.NPC-SI.ru](http://www.NPC-SI.ru)

Информационный сайт НП-С

[www.NPC-info.ru](http://www.NPC-info.ru)