

Рекомендовано
Экспертным советом
РГП на ПХВ «Республиканский центр
развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения
и социального развития
Республики Казахстан
от «15» сентября 2015 года
Протокол № 9

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНЬ НИМАННА-ПИКА

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. Название протокола: Болезнь Ниманна-Пика.

2. Код протокола:

3. Код(ы) МКБ-10:

Е 75.2 Болезнь Ниманна-Пика

4. Сокращения, используемые в протоколе:

БНП –	болезнь Ниманна-Пика
БНП-А –	болезнь Ниманна-Пика, тип А
БНП-В –	болезнь Ниманна-Пика, тип В
БНП-С –	болезнь Ниманна-Пика, тип С
БХАК –	биохимический анализ крови
ЖКТ –	желудочно-кишечный тракт
КТ –	компьютерная томография
ЛПВП –	липопротеины высокой плотности
ЛПНП –	липопротеины низкой плотности
МРТ –	магниторезонансная томография
ОАК –	общий анализ крови
ОАМ –	общий анализ мочи
СРТ –	субстрат-редуцирующая терапия
УЗИ –	ультразвуковое исследование
ЭКГ –	электрокардиограмма
ЭНМГ –	электронейромиография
ЭЭГ –	электроэнцефалография

5. Дата разработки протокола: 2015 год.

6. Категория пациентов: дети, взрослые с болезнью Ниманна-Пика.

7. Пользователи протокола: врачи общей практики, педиатры, терапевты, невропатологи, генетики, физиотерапевты, врачи функциональной диагностики, социальный работник.

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ*

Примечание: в данном протоколе используются следующие классы рекомендаций и уровни доказательств:

Классы рекомендаций:

Класс I - польза и эффективность диагностического метода или лечебного воздействия доказана и и/или общепризнаны

Класс II - противоречивые данные и/или расхождение мнений по поводу пользы/эффективности лечения

Класс II а - имеющиеся данные свидетельствуют о пользе/эффективности лечебного воздействия

Класс II б – польза / эффективность менее убедительны

Класс III - имеющиеся данные или общее мнение свидетельствует о том, что лечение неполезно/ неэффективно и в некоторых случаях может быть вредным

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+). Результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++ или +), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.
GPP	Наилучшая фармацевтическая практика.

8. Определение: Болезнь Ниманна-Пика – редкое наследственное нейровисцеральное заболевание, вызываемое мутациями в генах SMPD1, NPC1 и NPC2 с последующим нарушением внутриклеточного транспорта липидов и накоплению холестерина и гликосфинголипидов в головном мозге и других тканях [1].

Развитие вариантов А и В болезни Ниманна-Пика (БНП-А, БНП-В) связано с мутациями в гене сфингомиелинфосфодиэстеразы I (SMPD-I), который кодирует фермент – кислую сфингомиелиназу (ASM). Ген SMPD-I картирован на хромосоме 11, в локусе 11p15.4-p15.1. [1]

Развитие типа С болезни Ниманна-Пика – нарушение структуры трансмембранных белков, участвующих в переносе экзогенного холестерина, которое связано с мутациями в гене NPC1 (локус 18q11-q12 хромосомы 18), ведущими к мутациям в гене NPC2 (локус 14q24 хромосомы 14) и приводящими к нарушению структуры холестеринсвязывающего белка [2].

9. Клиническая классификация [1,2]:

Выделяют клиническую классификацию по типам БНП:

- Болезнь Ниманна-Пика, тип А;
- Болезнь Ниманна-Пика, тип В;
- Болезнь Ниманна-Пика, тип С;
- Болезнь Ниманна-Пика, тип Д.

Клинико-генетические исследования позволили разработать современную классификацию БНП по генетическим маркерам [2,3]:

- Болезнь Ниманна-Пика, связанная с геном SMPD1, которая включает в себя типы А и В;
- Болезнь Ниманна-Пика, тип С, который включает в себя типы С1 (ген NPC1) и С2 (ген NPC2, также обусловило развитие БНП, тип Д).

10. Показания для госпитализации с указанием типа госпитализации**

Показания для экстренной госпитализации [4-7]:

- эпилептические приступы;
- катаплексия;
- психоз по типу шизофрении.

Показания для плановой госпитализации [4-7]:

- комплексное обследование в связи с наличием мультисистемных поражений (желудочно-кишечный тракт, легочная, центральная нервная системы, когнитивные и психиатрические расстройства);
- очаговые неврологические синдромы;
- нарушения когнитивных функций;
- снижение остроты слуха;
- расстройства психиатрического спектра (депрессия, психоз, бредовая симптоматика, деменция);
- динамический контроль на фоне СРТ.

11. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий:

11.1 Основные диагностические мероприятия: [4,6]

- ОАК (развернутый);
- ОАМ;
- ЭКГ;
- аудиометрия;
- вызванные слуховые потенциалы;

- вызванные зрительные потенциалы;
- бинокулярная электроокулография (регистрация саккадических движений глаз);
- ЭНМГ;
- МРТ головного мозга;
- ЭЭГ, видео ЭЭГ мониторинг (дневного/ночного сна);
- биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, билирубин, кальций, холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды);
- определение активности фермента хитотриозидаза в плазме крови;
- определение активности фермента сфингомиелиназы методом масс-спектрометрии;
- морфологическое исследование костного мозга (клетки Ниманна-Пика);
- флуоресцентная микроскопия клеток тканей;
- окраска филиппином культуры фибробластов из биопсии кожи пациента, подтверждающая нарушения внутриклеточного транспорта холестерина;
- молекулярно-генетическое исследование (секвенирование) мутации в генах SMPDI, NPC1.

11.2 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- ОАК (развернутый);
- ОАМ;
- ЭКГ;
- УЗИ печени;
- УЗИ поджелудочной железы;
- биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, билирубин, холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды);
- коагулограмма;
- определение активности фермента хитотриозидаза в плазме крови.

11.2 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- рентгенограмма печени.
- рентгенограмма легких.

11.3 Минимальный перечень обследования, который необходимо провести при направлении на плановую госпитализацию: согласно внутреннему регламенту стационара с учетом действующего приказа уполномоченного органа в области здравоохранения.

11.4 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне [4-7]:

- офтальмоскопия;

- аудиометрия;
- вызванные слуховые потенциалы;
- ЭЭГ, видео ЭЭГ мониторинг (дневного/ночного сна);
- МРТ головного мозга;
- УЗИ органов брюшной полости (печени, поджелудочной железы);
- биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, билирубин, холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды);
- определение активности фермента сфингомиелиназы методом масс-спектрометрии;
- морфологическое исследование костного мозга (клетки Ниманна-Пика);
- окраски филиппином культуры фибробластов из биопсии кожи пациента, подтверждающий нарушения внутриклеточного транспорта холестерина;
- молекулярно-генетическое исследование (секвенирование) мутации в генах SMPDI, NPC1.

11.5 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне:

- биопсия костного мозга;
- бинокулярная электроокулография (регистрация саккадических движений глаз);
- вызванные зрительные потенциалы
- аудиография – определение остроты слуха;
- ЭНМГ;
- КТ головного мозга.

11.6 Диагностические мероприятия, проводимые на этапе скорой неотложной помощи: не проводятся.

12. Диагностические критерии постановки диагноза:

12.1 Жалобы [1,4-8]:

- спленомегалия, спленогепатомегалия, гепатомегалия, желтуха пролонгированная неонатальная, анорексия у детей первого года жизни, плохая прибавка в весе;
- задержка моторного, речевого, психического развития, регресс речевого развития, атаксия, непроизвольные движения, парезы, судороги, невозможность движения глазных яблок вверх и вниз;
- нарушение поведения, агрессивность, психозы, деменция, бредовые расстройства, дистония, депрессия.

Анамнез: [4-8]

- первые признаки заболевания могут возникнуть в различные периоды жизни и симптомы возраст зависимы;
- характерно прогрессирующее течение и мультисистемность поражения;

- в неонатальном периоде у пациентов с БНП может отмечаться пролонгированная холестатическая желтуха, эпизоды гепатосplenомегалии;
- в семье могут наблюдаться случаи мертворождения, гибели плода;
- снижение профессиональных навыков, когнитивных функций и школьной успеваемости.
- данные семейного анамнеза о наличие родственников, сибсов со сходными клиническими проявлениями.

12.2 Физикальное обследование [1,4-9,11,12]:

Форма/возраст дебюта/исхода	Клинические данные
БНП-А первые признаки с 3-х месяцев, быстро прогрессирующее течение, летальный исход к 2-м годам.	<p>соматические нарушения: анорексия; снижение массы тела; задержка физического развития, роста; гепатосplenомегалия; холестатическая желтуха новорождённых; инфильтраты в легких; анемия, восковидная кожа с жёлто-коричневым цветом на открытых частях тела.</p> <p>неврологические нарушения: снижение остроты зрения, слуха до полной потери; задержка психического, речевого развития; центральные парезы, регресс двигательного развития; на глазном дне вишнёво-красные пятна.</p>
БНП-В первые признаки в детском возрасте, медленно прогрессирующее течение, летальный исход во взрослом периоде.	<p>соматические нарушения: холестатическая желтуха новорождённых; холестаз новорождённых со спонтанным разрешением; постепенное развитие цирроза печени; асцит, увеличение окружности живота; портальная гипертензия; печеночная недостаточность; задержка роста; нарушение функций легких; частые воспалительные заболевания легких.</p>
БНП-С (неонатальная форма) до 3 месяцев, летальный исход на первом году жизни.	<p>соматические нарушения: водянка плода, пролонгированная желтуха, анорексия, спленогепатомегалия, легочные инфильтраты, печеночная и дыхательная недостаточность.</p> <p>неврологические нарушения: центральная мышечная гипотония, задержка моторного развития, надъядерный вертикальный офтальмопарез, дисфагия, диспноэ.</p> <p>психиатрические нарушения: задержка психического развития.</p>
БНП-С (ранняя младенческая форма) от 3 месяцев до 2 лет, летальный исход до пубертатного периода	<p>соматические нарушения: гепатосplenомегалия, печеночная недостаточность.</p> <p>неврологические нарушения: центральная мышечная гипотония, спастический синдром, дисфагия, судороги, трепор, нейросенсорная тугоухость, надъядерный офтальмопарез с нарушением вертикального взора.</p> <p>психиатрические нарушения: задержка психического, речевого развития.</p>
БНП-С (поздняя младенческая форма) от 2 лет до 6 лет, летальный исход до пубертатного периода	<p>соматические нарушения: (гепато) спленомегалия, на поздних стадиях заболевания сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность.</p> <p>неврологические нарушения: неуклюжесть, атактический синдром, нарушение походки, дисметрия, диадохокинез, дизартрия, дисфагия, надъядерный офтальмопарез с нарушением вертикального взора, бульбарный, псевдобульбарный синдром, судороги, спастический терапарез, полиневропатия, катаплексия (геластическая).</p>

	<p>психиатрические нарушения: задержка/ретресс речевого развития, задержка психического развития.</p>
БНП-С (юношеская форма) от 6 до 15 лет, летальный исход до 30 лет	<p>соматические нарушения: (гепато)спленомегалия.</p> <p>неврологические нарушения: нарушение школьной успеваемости, регресс когнитивных функций, мозжечковая атаксия, нарушение походки, дисметрия, диадохокинез, дизартрия, надъядерный офтальмопарез с нарушением вертикального взора, судороги, дистонические и хореоформные гиперкинезы, дисфагия, децеребрационная ригидность.</p> <p>психиатрические нарушения: личностные нарушения, синдром дефицита внимания с гиперактивностью, нарушение поведения, расстройство экспрессивной речи, деменция, психозы, кататония, распад личности, резистентность к терапии.</p>
БНП-С (взрослая форма) 30-40-70 лет.	<p>соматические нарушения: спленомегалия.</p> <p>nevрологические нарушения: мозжечковая атаксия, дисметрия, диадохокинез, дизартрия, надъядерный офтальмопарез с нарушением вертикального взора, дистония, гиперкинезы.</p> <p>психиатрические нарушения: расстройства торможения, планирования и организации, снижение критической самооценки, нарушение когнитивных функций, деменция, обсессивно-компульсивное расстройство, психозы со зрительной, слуховой галлюцинациями, бредовой симптоматикой, депрессия, резистентность к терапии.</p>

На современном этапе разработано специфическая, субстрат редуцирующая терапия (CPT) БНП-С и своевременная диагностика заболевания стала актуальной. С целью существенного облегчения клинической диагностики БНП-С международной группой экспертов по изучению БНП-С под руководством голландского исследователя Ф.А. Вибурга (F.A. Wijburg) в 2011 г. была предложена балльная диагностическая шкала вероятности БНП-С, предназначенная для оценки специфичности отдельных симптомов и их сочетаний, помогающая выделить пациентов с более высокой вероятностью наличия у них заболевания [4,12].

Шкала вероятности БНП-С (по Wijburg F.A. et al., 2011) [4,5,12].

Индекс вероятности БНП-С	Висцеральные признаки	Неврологические признаки	Психиатрические признаки
Очень высокий 40 баллов/пункт		Вертикальный надъядерный паралич взора; Геластическая катаплексия.	
Высокий баллов/пункт 20	Затяжная желтуха новорожденных; Изолированная спленомегалия (в)		Снижение когнитивных функций или ранняя деменция.

		анамнезе ±, в настоящее время±) С гепатомегалией или без нее.		
Средний баллов/пункт	10		Атаксия, неуклюжесть или частые падения; Дизартрия/или дисфагия; Дистония.	Симптомы психоза.
Низкий 5 баллов/пункт			Приобретенная прогрессирующая спастичность	Резистентные к терапии психиатрические симптомы; Другие психиатрические симптомы.
Дополнительно балл/пункт	1	Водянка плода; Сибы с водянкой плода.	Гипотония; Задержка моторного развития; Судороги (парциальные или генерализованные); Миоклонус.	Деструктивное или агрессивное поведение в детском или подростковом возрасте.
Комбинация категорий 40 баллов (висцеральные + психиатрические)				
40 баллов (висцеральные + неврологические)				
20 баллов (неврологические + психиатрические)				
Семейный риск:				
40 баллов/I степени		I степени - родители или сибы с БНП-С;		
10 баллов /II степени		II степени – двоюродные братья или сестры с БНП-С.		
Прогностический балл				
Баллы 40<		Низкая вероятность БНП-С		
Баллы 40-69		Необходимо дальнейшее обследование, свяжитесь с БНП-С центром для обсуждения		
Баллы >70		Необходимо направить больного в БНП-С центр для немедленного тестирования на БНП-С		

12.3 Лабораторные исследования [4,5,7,12]:

- ОАК (тромбоцитопения);
- биохимический анализ крови (повышение активности АЛТ, АСТ; уменьшение холестерина ЛПНП и ЛПВП в плазме крови и повышение плазматических триглицеридов), снижение уровня ферментов в культуре фибробластов или лейкоцитах;
- определение активности фермента хитотриозидаза в плазме крови: значительное повышение активности при БНП в детском возрасте;
- определение активности фермента сфингомиелиназы в лейкоцитах крови: при БНП-С нормальный или слегка повышенный уровень; при БНП-А и БНП-В – значительное снижение активности;

- окраски филипином культуры фибробластов из биопсии кожи пациента, мазков красного костного мозга: флуоресцентное свечение перинуклеарных скоплений неэстерифицированного холестерина;
- молекулярно-генетические исследования: прямая ДНК диагностика, секвенирование мутации генов: при БНП-А, БНП-В ген SMPD-I (хромосоме 11, локус 11p15.4-p15.1) и при БНП-С ген NPC1 (хромосома 18, q11-q12) и NPC2 (хромосома 14; q24.3).

12.4 Инструментальные исследования [4,11,12]:

- УЗИ печени – гепатомегалия;
- УЗИ поджелудочной железы – спленомегалия;
- аудиометрия – снижение остроты слуха;
- вызванные слуховые, зрительные потенциалы – снижение амплитуды компонентов и/или увеличение межпиковых интервалов;
- офтальмоскопия - на глазном дне выявляют вишнёво-красные пятна;
- ЭЭГ – нарушения фоновой биоэлектрической активности головного мозга, очаги пароксизмальные активности;
- ЭНМГ – невральный тип нарушения проводимости;
- МРТ головного мозга – области гиперинтенсивного сигнала в режиме T2, преимущественно в перивентрикулярных отделах полушарий большого мозга, признаки атрофии полушарий большого мозга, червя и полушарий мозжечка;
- КТ головного мозга – симметричный атрофический процесс в лобной, височной долях головного мозга.
- рентгенограмма легких – очаговые изменения, инфильтраты;
- биопсия костного мозга – определяются «пенистые клетки».

12.5 Показания для консультации узких специалистов [4-12]:

- консультация генетика (подтверждение диагноза, генотипирование);
- консультация невропатолога (оценка неврологического статуса, нервно-психического статуса);
- консультация дерматолога (диагностика кожной патологии при БНП-А);
- консультация психиатра (диагностика психиатрических состояний);
- консультация психотерапевта (коррекция психологических проблем);
- консультация гастроэнтеролога (коррекция нарушений желудочно-кишечного тракта);
- консультация офтальмолога (оценка состояния передних сред глаза, глазного дна, определение остроты зрения);
- консультация сурдолога (определение остроты слуха);
- консультация радиолога (анализ);
- консультация физиотерапевта (определение методов физиотерапевтического лечения).

12.6 Дифференциальный диагноз [4,6,7,12]:

Дифференциально-диагностические критерии при БНП.

Возрастной период	Общие признаки	Нозологические формы
Пре-перинатальный	Водянка новорожденных	Хромосомные нарушения Броженные мальформации сердца Гемоглобинопатии Внутриутробные инфекции
	Пролонгированная холестатическая желтуха	Идиопатический неонатальный гепатит Атрезия билиарных путей Галактоземия Дефицит альфа 1 антитрипсина Нарушения синтеза желчных кислот Муковисцидоз Тирозинемия, тип I Болезнь Байлера Периксомальные нарушения
Ранний младенческий период от 3 месяцев до 2 лет и поздний младенческий период от 2 лет до 6 лет	Изолированная спленомегалия или гепатомегалия	Мукополисахаридозы Олигосахаридозы Сфинголипидозы (болезнь Гоше) Болезнь накопления липидов (болезнь Wolman) Лизосомальные болезни накопления
Поздний младенческий период и подростковый период от 6 лет до 15 лет	Дистония	Нарушения дыхательной цепи Дефицит пируват дегидрогеназы, Дефицит витамин Е Дефицит глюкозы трансферазы 1 Гомоцистинурия, Болезнь Вильсона-Коновалова Нарушения цикла мочевины Органические ацидурии
	Атаксия	Митохондриальные расстройства Атаксия Фридрейха Дефицит витамина Е Аутосомно-рецессивные мозжечковые атаксии
	Вертикальный супрануклеарный паралич взора	Прогрессирующий супрануклеарный паралич Множественная системная атрофия Деменция с тельцами Леви Спиноцеребеллярные атаксии Болезнь Тея-Сакса Болезнь Вильсона-Коновалова Дефицит витамина В12 Болезнь Гентингтона
	Геластическая катаплексия	Геластические приступы Нарколепсия
Подростковый период от 6 лет до 15 лет	Психозы	Истерия Шизофрения Болезнь Вильсона-Коновалова Нарушения цикла мочевины Острая интермиттирующая порфирия Церебротендинозный ксантоматоз Гомоцистинурия
Взрослый период старше 18 лет	Деменция Атактические расстройства Дистония Вертикальный паралич	Болезнь Гентингтона Синдром Герстманна-Шtreуасслера-Шейнкера Прогрессирующий супрануклеарный паралич Нейродегенеративные заболевания Деменции другой этиологии

	взора	Энцефалопатия Вернике Болезнь Гентингтона Болезнь Крейтцвельда Якоба Наследственные дистонии
--	-------	---

13. Цели лечения [4,12]:

- уменьшить скорость прогрессирования заболевания;
- улучшить качество жизни пациента;
- уменьшение выраженности неврологических симптомов;
- уменьшение выраженности симптомов патологии ЖКТ;
- уменьшение выраженности симптомов расстройства психиатрического спектра.

14. Тактика лечения:

14.1 Немедикаментозное лечение [1,4,12]:

- режим дня;
- диета с ограничением дисахаридов (для пациентов с БНП-С получающих СРТ) [16].
- отказ от курения, приема алкогольных напитков;
- систематические занятия лечебной физкультурой.

14.2 Медикаментозное лечение [4-8,12]:

Для БНП – А, БНП-В применяют симптоматическое лечение. При необходимости, при БНП-В применяют транспланацию костного мозга, печени (для пациентов без поражения нервной системы) [1,3,4,6,12].

Для БНП – С для коррекции прогрессирующих неврологических нарушений разработана субстрат – редуцирующая терапия Завеска, а также применяют симптоматическую терапию [4,6,12].

На уровне стационарной помощи – первично для подбора скорости введения препарата, оценки переносимости и наличия побочных эффектов:

При БНП-С: Завеска, капсула 100 мг. Взрослые и дети старше 12 лет принимают по 200 мг 3 раза в день, внутрь, пожизненно; Для детей младше 12 лет доза препарата рассчитывается исходя из площади поверхности тела: более 1,25 m^2 по 200 мг 3 раза в день; более 0,88-1,25 m^2 по 200 мг 2 раза в день; более 0,73-0,88 m^2 по 100 мг 3 раза в день; более 0,47-0,73 m^2 по 100 мг 2 раза в день; менее или равно 0,47 m^2 по 100 мг 1 раз в день.

На уровне ПМСП:

При БНП-С: Завеска, капсула 100 мг. Взрослые и дети старше 12 лет принимают по 200 мг 3 раза в день, внутрь, пожизненно; Для детей младше 12 лет доза препарата рассчитывается исходя из площади поверхности тела: более 1,25 m^2 по 200 мг 3 раза в день; более 0,88-1,25 m^2 по 200 мг 2 раза в день; более 0,73-0,88 m^2 по 100 мг 3 раза в день; более 0,47-0,73 m^2 по 100 мг 2 раза в день; менее или равно 0,47 m^2 по 100 мг 1 раз в день.

**14.2.1 Медикаментозное лечение, оказываемое на амбулаторном уровне:
Перечень основных лекарственных средств с указанием формы выпуска
(имеющих 100% вероятность применения) [4,5,12-15];**

СРТ при БНП-С - Завеска, капсула 100 мг. Взрослые и дети старше 12 лет принимают по 200 мг 3 раза в день, внутрь, пожизненно; Для детей младше 12 лет доза препарата рассчитывается исходя из площади поверхности тела: более 1,25 m^2 по 200 мг 3 раза в день; более 0,88-1,25 m^2 по 200 мг 2 раза в день; более 0,73-0,88 m^2 по 100 мг 3 раза в день; более 0,47-0,73 m^2 по 100 мг 2 раза в день; менее или равно 0,47 m^2 по 100 мг 1 раз в день

Антиконвульсанты [4,12,13]:

- Карbamазепин, таблетка 200 мг; Взрослые и дети рассчитывается доза из расчета 10-30 мг/кг/сут в 3 приема, длительно (годы); (УД – А)
- Вальпроевая кислота (натрия вальпроат), таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой 300мг, 500 мг; капли для приема внутрь 300мг/мл; гранулы пролонгированного действия по 100 мг, 250 мг, 500 мг, 750 мг или 1000мг; раствор для внутривенного введения 1 мл 100 мг вещества, ампула 5 мл. Дети – начальная доза 15 мг/кг/сут с постепенным повышением по 5-10 мг/кг/нед. до оптимальной эффективной, со средней дозой 20-50 мг/кг/сут, максимальной до 100 мг/кг/сут в 2-3 приема. Взрослые – начальная доза 600 мг/сут с постепенным повышением до 2-2,5 г/сут в 2-3 приема, длительно (годы). Терапия длительная, необходим контроль концентрации препарата в крови при высоких суточных дозах. (УД – А)
- Фенобарбитал, порошок; таблетки по 5 мг; 50 мг и 100 мг; Детям в возрасте до 6 мес. - разовая доза 5 мг, 6 мес.-1 год по 10 и 20 мг, 1-2 года по 20 мг, 3-4 года по 30 мг, 5-6 лет по 40 мг, 7-9 лет по 50 мг, 10-14 лет по 75 мг. Кратность подачи 2-3 раза в день. Взрослые по 50 мг 2 раза в день с постепенным повышением дозы, не более 500 мг/сут, длительно (годы); (УД – В)
- Ламотриджин, таблетка 25 мг, 50 мг. Взрослые и дети – при монотерапии из расчета 2-10 мг мг/кг/сут в 2 приема, длительно (годы); при полiterапии в комбинации с вальпроатами 1-5 мг/кг/сут в 2 приема, длительно (годы);
- Топирамат, капсула 25 мг, 50 мг. Взрослые и дети – при монотерапии из расчета 3-10 мг мг/кг/сут в 2 приема, длительно (годы).
- Леветирацетам, таблетки 500 мг. Максимальная суточная доза 15-30 мг/кг/сут, в 2 приема, длительно (годы).
- Вигабатрин, таблетки 500мг; порошок 500 мг. Детям – доза 50-100 мг/кг/сут в 2 приема, длительно (годы). Взрослые - начальная доза препарата 2-3 г/сутки в 2 приема. Максимальная суточная доза составляет 150мг/кг массы тела разделенных на 2 приема.
- Фенитоин, таблетка 100 мг. Максимальная доза 3-10 мг/кг/сут, в 2 приема, длительно (годы).

- Клоназепам, таблетка 0,5 мг, 2 мг. Максимальная доза 0,05-0,15 мг/кг/сут, в 2-3 приема.
- Окскарбамазепин, таблетка 150 мг, 300мг, 600 мг. Максимальная доза для детей 10-60 мг/кг/сут, для взрослых 10-40 мг/кг/сут в 2 приема, длительно (годы).

Антидепрессанты [4,5,7,12]:

- кломипрамин, таблетки 75 мг. Внутрь 25-75 мг/сут, в 3 приема, 3-6 мес.;
- Дулоксетин кап 30 мг, 60 мг. Взрослые по 60 мг/сут, 2-4 недели.

Нейролептики:

- тиоридазина гидрохлорид, драже 10 мг, 25 мг, 100мг. Детям – от 4-7 лет по 10-20 мг/сут 2-3 раза в день; от 8-14 лет 20-30 мг/сут 2-3 раза в день; от 15-18 лет 30-50 мг/сут 2-3 раза в день. Взрослым 20-200 мг/сут 3-4 раза в день, длительно.
- хлорпротиксен, таблетки 15 мг, 50 мг. Детям (6-12 лет) из расчета 0,5 - 2 мг на 1 кг веса в 2-3 приема/сут. Взрослые - начальная доза 50 - 100 мг/сутки, постепенно наращивая дозу до достижения оптимального эффекта (300 мг/сутки), длительно.

Препараты, для улучшения сна:

- Мелатонин, таблетки 3 мг. Взрослые по 3 мг 1 раз в день, 1-2 месяца.

При дистонии:

- тригексифенидил, таблетка 2 мг. Взрослым 8-16мг/сут 3-5 раза в день, длительно.
- наком, таблетки 250мг/25 мг. Взрослые 2-6 таб/сут 2 раза в день, длительно.
- акинетон, таблетки 2 мг, 4 мг. Детям по 1-2 мг 2-3 раза в день. Взрослые по 1-4 мг 4 раза в день, 1-2 месяца.

Миорелаксанты:

- баклофен, таблетки 10 мг, 25 мг. Взрослые – 10-25 мг 3 раза в день, 1-2 месяца; Дети из расчета 0,75-2 мг/кг/сут в три приема, 1-2 месяца.
- сирдалуд, таблетки 2мг, 4мг, 6 мг; капсулы 6 мг. Детям – 4-6 мг/сут в три приема; Взрослые 12 мг/сут в два приема, 1-2 месяца.

Ферменты, пробиотики:

- энтерол 250, капсулы 250 мг, лиофилизированный порошок 250 мг/пакет; по 1-2 пакета 1-2 раза в день.
- линекс, капсулы; по 1-2 капсулы 3 раза в день.

Перечень дополнительных лекарственных средств с указанием формы выпуска (менее 100% вероятности применения).

Ноотропная терапия:

- допенезил, таблетка, покрытая оболочкой 5 мг, 10 мг. Взрослые по 5-10 мг/сут 1 раз в день, 3-6 мес.

Нейропротекторы:

- холина альфосциерат, капсулы, 400 мг. Внутрь по 400 мг 2 раза в день, 1 месяц.
- цитофлавин таблетки; раствор для в/в введения 10 мл. Взрослые по 10 мл 2 раза в день, в/в, № 5, затем по 2 таб. 2 раза в день, внутрь, 1 месяц.

14.2.2 Медикаментозное лечение, оказываемое на стационарном уровне:

Перечень основных лекарственных средств с указанием формы выпуска (имеющих 100% вероятность применения) [4,5,12-15];

При БНП-С: Завеска, капсула 100 мг. Взрослые и дети старше 12 лет принимают по 200 мг 3 раза в день, внутрь, пожизненно; Для детей младше 12 лет доза препарата рассчитывается исходя из площади поверхности тела: более 1,25 м² по 200 мг 3 раза в день; более 0,88-1,25 м² по 200 мг 2 раза в день; более 0,73-0,88 м² по 100 мг 3 раза в день; более 0,47-0,73 м² по 100 мг 2 раза в день; менее или равно 0,47 м² по 100 мг 1 раз в день.

Перечень дополнительных лекарственных средств с указанием формы выпуска (менее 100% вероятности применения).

Антиконвульсанты [13]:

- Карбамазепин, таблетка 200 мг; Взрослые и дети рассчитывается доза из расчета 10-30 мг/кг/сут в 3 приема, длительно (годы); (УД – А)
- Вальпроевая кислота (натрия вальпроат), таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой 300мг, 500 мг; капли для приема внутрь 300мг/мл; гранулы пролонгированного действия по 100 мг, 250 мг, 500 мг, 750 мг или 1000мг; раствор для внутривенного введения 1 мл 100 мг вещества, ампула 5 мл. Дети – начальная доза 15 мг/кг/сут с постепенным повышением по 5-10 мг/кг/нед. до оптимальной эффективной, со средней дозой 20-50 мг/кг/сут, максимальной до 100 мг/кг/сут в 2-3 приема. Взрослые – начальная доза 600 мг/сут с постепенным повышением до 2-2,5 г/сут в 2-3 приема, длительно (годы). Терапия длительная, необходим контроль концентрации препарата в крови при высоких суточных дозах. (УД – А)
- Фенобарбитал, порошок; таблетки по 5 мг; 50 мг и 100 мг; Детям в возрасте до 6 мес. - разовая доза 5 мг, 6 мес.-1 год по 10 и 20 мг, 1-2 года по 20 мг, 3-4 года по 30 мг, 5-6 лет по 40 мг, 7-9 лет по 50 мг, 10-14 лет по 75 мг. Кратность подачи 2-3 раза в день. Взрослые по 50 мг 2 раза в день с постепенным повышением дозы, не более 500 мг/сут, длительно (годы); (УД – В)

- Ламотриджин, таблетка 25 мг, 50 мг. Взрослые и дети – при монотерапии из расчета 2-10 мг мг/кг/сут в 2 приема, длительно (годы); при полiterапии в комбинации с валпроатами 1-5 мг/кг/сут в 2 приема, длительно (годы);
- Топирамат, капсула 25 мг, 50 мг. Взрослые и дети – при монотерапии из расчета 3-10 мг мг/кг/сут в 2 приема, длительно (годы).
- Суксилеп, капсула 250 мг. Максимальная суточная доза 15-30 мг/кг/сут, в 2-3 приема, длительно (годы).
- Леветирацетам, таблетки 500 мг. Максимальная суточная доза 15-30 мг/кг/сут, в 2 приема, длительно (годы).
- Клоназепам, таблетка 0,5 мг, 2 мг. Максимальная доза 0,05-0,15 мг/кг/сут, в 2-3 приема.
- Окскарбамазепин, таблетка 150 мг, 300мг, 600 мг. Максимальная доза для детей 10-60 мг/кг/сут, для взрослых 10-40 мг/кг/сут в 2 приема, длительно (годы).

Нейролептики [4,12]:

- Тиоридазина гидрохлорид, драже 10 мг, 25 мг, 100мг. Детям – от 4-7 лет по 10-20 мг/сут 2-3 раза в день; от 8-14 лет 20-30 мг/сут 2-3 раза в день; от 15-18 лет 30-50 мг/сут 2-3 раза в день. Взрослым 20-200 мг/сут 3-4 раза в день, длительно.
- Хлорпротиксен, таблетки 15 мг, 50 мг. Детям (6-12 лет) из расчета 0,5 - 2 мг на 1 кг веса в 2-3 приема/сут. Взрослые - начальная доза 50 - 100 мг/сутки, постепенно наращивая дозу до достижения оптимального эффекта (300 мг/сутки), длительно.

При дистонии [4,12]:

- Тригексифенидил, таблетка 2 мг. Взрослым 8-16мг/сут 3-5 раза в день, длительно.
- Комплекс ботулинический токсин типа А-гемагглютинин 500 ЕД/фл. Взрослым 500 ЕД в/м в пораженные мышцы с подбором дозы.
- Наком, таблетки 250мг/25 мг. Взрослые 2-6 таб/сут 2 раза в день, длительно.

Миорелаксанты [4,12]:

- Баклофен, таблетки 10 мг, 25 мг; взрослые – 10-25 мг 3 раза в день, 1-2 месяца; дети из расчета 0,75-2 мг/кг/сут в три приема, 1-2 месяца.
- Сирдалуд, таблетки 2мг, 4мг, 6 мг; капсулы 6 мг; детям – 4-6 мг/сут в три приема; взрослые 12 мг/сут в два приема, 1-2 месяца.
- Мидокалм, таблетки 50мг, 150 мг; детям от 3 мес. – 6 лет из расчета 5-10 мг/кг/сут (3 раза в день); от 7-14 лет из расчета 2-4 мг/кг/сут (3 раза в день); взрослые по 150 мг 3 раза в день, 1-2 месяца.

Ферменты, пробиотики [4,12]:

- Тилактаза , капсулы, таблетки, капли. 1-2капсулы (5-15 капель, 1-3 таблетки), внутрь с едой, 1-2 мес.
- Бактисубтил, капсулы; по 1капсуле 3-6 раз в день.
- Энтерол 250, капсулы 250 мг, лиофилизированный порошок 250 мг/пакет; по 1-2 пакета 1-2 раза в день.
- Линекс, капсулы; по 1-2 капсулы 3 раза в день.

Ноотропная терапия [4,12]:

- допенезил, таблетка, покрытая оболочкой 5 мг, 10 мг. Взрослые по 5-10 мг/сут 1 раз в день, 3-6 мес.

14.2.3 Медикаментозное лечение, оказываемое на этапе скорой неотложной помощи:

- фуросемид 10 мг/мл. В/м по 10 мг в/м;
- диазепам раствор для инъекций 10 мг/2 мл. В/м по 10 мг при судорогах;
- кломипрамин, таблетки 75 мг. Внутрь 25-75 мг/сут, при катаплексии

14.3. Другие виды лечения [4,12]:

14.3.1 Другие виды лечения, оказываемые на амбулаторном уровне:

- физическая реабилитация, включает методы физиотерапии, лечебной гимнастики, дыхательной гимнастики, массаж;
- психическая реабилитация включает психотерапию, психоанализ, психологическую адаптацию, трудотерапию, терапию средой;
- социальная адаптация;
- паллиативная помощь.

14.3.2 Другие виды, оказываемые на стационарном уровне:

- лечебная физкультура;
- физиотерапия;
- занятия с психологом;
- занятия с логопедом;
- занятия с педагогом;
- коррекция глотания, слюнотечения и профилактика аспирации;

14.3.3 Другие виды лечения, оказываемые на этапе скорой медицинской помощи: не проводятся.

14.4. Хирургическое вмешательство:

14.4.1 Хирургическое вмешательство, оказываемое в амбулаторных условиях: не проводится.

14.4.2 Хирургическое вмешательство, оказываемое в стационарных условиях [4,12]:

- пересадка костного мозга (БНП-В);
- пересадка печени (БНП-В);
- гастростомия.

14.5. Профилактические мероприятия [4,12,14,16]:

диета для пациентов с БНП-С, получающих СРТ. Для снижения побочных эффектов при приеме препарата Завеска (миглустат) необходимо соблюдение трехступенчатой диеты: 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.

- отказ от курения, приема алкогольных напитков;
- систематические занятия лечебной физкультурой;
- психологическая адаптация;
- социальная адаптация.

14.6. Дальнейшее ведение [4,12]:

- пожизненная СРТ при БНП-С;
- динамический контроль 1 раз в 3 месяцев пациентов с БНП-А, БНП-В – невропатолога, врача общей практики, гастроэнтеролога;
- диспансерное наблюдение пациентов с БНП-С на фоне СРТ:

Параметры	Периодичность повторных исследований
Общие	
Полное физикальное обследование	Каждые 6 мес.
Неврологический осмотр	
Оценка по шкале инвалидности НПС	Каждые 6 мес.
Видеозапись основных двигательных функций	Каждые 6–12 мес.
Видео ЭЭГ мониторинг (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.

- контроль эффективности лечения по шкалам:

Оценка эффективности лечения при БНП на фоне СРТ [4,5,12]:

Вид исследования	Кратность исследования
объективный тщательный осмотр специалистами, центра, имеющими опыт наблюдения за пациентами с метаболическими заболеваниями	2 раза в год
оценка моторных функций глаза	1 раз в год
мониторинг глотания (у пациентов с дисфагией)	1 раз в год
оценка движения при помощи тесты 10-метровой ходьбы	2 раза в год
оценка когнитивных функций по тестам: у взрослых - MMSE, ACE; у детей – тест Равена, Векслера, Айзенка, психомоторного развития Гриффитс;	1 раз в год
описание типа, частоты, интенсивность приступов и ЭЭГ	2 раза в год
психиатрическое обследование пациентов с поведенческими и психиатрическими нарушениями	не реже 1 раза в год
Оценка по шкале инвалидности БНП-С	1 раз в год

- паллиативная помощь.

15. Индикаторы эффективности лечения.

- улучшение качества жизни;
- купирование/уменьшение выраженности неврологических нарушений;
- купирование/ уменьшение выраженности эпилептического процесса;
- улучшение/стабилизация сенсорных функций;
- улучшение/стабилизация патологии ЖКТ;
- уменьшение скорости прогрессирования заболевания.

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

16. Список разработчиков протокола:

- 1) Мухамбетова Гульнар Амерзаевна – кандидат медицинских наук РГП на ПХВ «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», профессор кафедры нервных болезней, врач высшей категории по специальности «Невропатология», «Невропатология, детская»
- 2) Текебаева Латина Айжановна – кандидат медицинских наук, доцент АО «Национальный научный центр материнства и детства» заведующая неврологическим отделением.
- 3) Абильдинова Гульшара Жусуповна – доктор медицинских наук АО «Национальный научный центр материнства и детства» заведующая отделением лабораторной диагностики.
- 4) Жанатаева Дина Жумагазыевна – АО «Национальный научный центр материнства и детства» врач-генетик.
- 5) Сатбаева Эльмира Маратовна – доцент кафедры общей фармакологии РГП на ПХВ «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова» клинический фармаколог.

17. Конфликт интересов: отсутствуют.

18. Рецензенты: Булекбаева Шолпан Адильжановна – доктор медицинских наук, профессор, АО «Республиканский детский реабилитационный центр» председатель правления.

19. Условия пересмотра протокола: пересмотр протокола через 3 года после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

20. Список использованной литературы:

1. Niemann-Pick Disease Group UK
2. Внутренние болезни:учебник: в2 т./под ред.В.С. Моисеева, А.И. Мартынова, Н.А. Мухина.-3-е изд., испр. и доп.-2013.-Т2.-896 с.
3. R.P.Cruse, M.C. Patterson, J.F.Dashe Overview of Niemann-Pick disease <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-niemann-pick-disease>
4. Marc C. Patterson, Christian J. Hendriksz, Mark Walterfang, Frederic Sedel, Marie T. Vanier, Frits Wijburg on behalf of the NP-C Guidelines Working Group Recommendations for the diagnosis and management of Niemann–Pick disease type C: An update //Molecular Genetics and Metabolism xxx (2012) xxx–xxx
5. Marie T.Vanier Niemann-Pick disease type C Orphanet Journal of Rare Diseases 2010, 5:16 (<http://www.ojrd.com/content/5/1/16>)
6. С.А. Ключников Алгоритм диагностики болезни Ниманна-Пика, тип С Нервные болезни 2012 .-№ 4.-С. 8-12
7. Hanna Albaidy Recent Advances in the Diagnosis and Treatment of Niemann-Pick Disease Type C in Children: A Guide to Early Diagnosis for the General Pediatrician.- Hindawi Publishing Corporation, International Journal of Pediatrics.- 2015, Article ID 816593, 10 pages (<http://dx.doi.org/10.1155/2015/816593>)
8. (3)Wraith JE, Baumgartner MR, Bembi B, et al; Recommendations on the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C. Mol Genet Metab. 2009 Sep-Oct;98(1-2):152-65. Epub 2009 Jun 14.
9. (4) McGovern MM, Wasserstein MP, Giugliani R, et al; A prospective, cross-sectional survey study of the natural history of Niemann-Pick disease type B. Pediatrics. 2008 Aug;122(2):e341-9. Epub 2008 Jul 14.
10. (5). Mendelson DS, Wasserstein MP, Desnick RJ, et al; Type B Niemann-Pick disease: findings at chest radiography, thinsection CT, and pulmonary function testing. Radiology. 2006 Jan;238(1):339-45. Epub 2005 Nov 22.
11. (6) Sevin M, Lesca G, Baumann N, et al; The adult form of Niemann-Pick disease type C. Brain. 2007 Jan;130(Pt 1):120-33. Epub 2006 Sep 26.
12. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Ниманна-Пика тип С/П.В.Новиков, А.Н.Семячкина, В.Ю.Воинова, Е.Ю.Захарова –Москва, 2013.- 35 с.
13. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Глухова Л.Ю. Эпилепсия. Атлас электронно-клинической диагностики.-М.:Альварес Паблишинг, 2004.-440 с.

14. M.C. Patterson, D. Vecchio, H. Prady, L. Abel, J.E. Wraith, Miglustat for treatment of Niemann–Pick C disease: a randomised controlled study, *Lancet Neurol.* 6(2007) 765–772.
15. J.E. Wraith, D. Vecchio, E. Jacklin, L. Abel, H. Chadha-Boreham, C. Luzy, R.Giorgino, M.C. Patterson, Miglustat in adult and juvenile patients withNiemann–Pick disease type C: long-term data from a clinical trial, *Mol. Genet.Metab.* 99 (2010) 351–357.
16. H. Champion, U. Ramaswami, J. Imrie, R.H. Lachmann, J. Gallagher, T.M. Cox, J.E.Wraith, Dietary modifications in patients receiving miglustat, *J. Inherit. Metab.Dis.* (2010), doi:10.1007/s10545-008-0923-9 [Epub ahead of print].