

Клинические рекомендации

## **Другие сфинголипидозы (болезнь Ниманна-Пика типа А, В, А/В)**

Кодирование по Международной  
статистической классификации болезней и  
проблем, связанных со здоровьем: **E75.2**

Возрастная группа: **Дети, взрослые**

Год утверждения: **202\_**

Разработчик клинической рекомендации:

- **Ассоциация медицинских генетиков**
- **Союз педиатров России**

## Содержание

<b>Список сокращений</b> .....	3
<b>Термины и определения</b> .....	4
<b>1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)</b> .....	5
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....	5
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	6
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем .....	6
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний). .....	6
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) ..	7
<b>2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики</b> .....	7
2.1 Жалобы и анамнез.....	7
2.2 Физикальное обследование .....	10
2.3 Лабораторные диагностические исследования .....	11
2.4 Инструментальные диагностические исследования.....	14
2.5 Другие диагностические исследования .....	16
<b>3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения</b> .....	17
3.1 Консервативное лечение.....	18
<b>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</b> .....	21
<b>5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики</b> .....	22
<b>6. Организация оказания медицинской помощи</b> .....	28
<b>7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)</b> .....	29
<b>Критерии оценки качества медицинской помощи</b> .....	29
<b>Список литературы</b> .....	30
<b>Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций</b> .....	33
<b>Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций</b> .....	36
<b>Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата</b> .....	38
<b>Приложение Б. Алгоритмы действий врача</b> .....	42

<b>Приложение В. Информация для пациентов</b> .....	431
Приложение Г1-Г2. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....	45

### Список сокращений

АЛАТ — аланинаминотрансфераза
АСАТ — аспаргатаминотрансфераза
БНП — болезнь Ниманна-Пика
БНП-А — Болезнь Ниманна-Пика типа А
БНП-А/В — болезнь Ниманна-Пика типа А/В
БНП-В — Болезнь Ниманна-Пика типа В
ВГН – верхняя граница нормы
ГЭБ — гематоэнцефалический барьер
ДКСМ — дефицит кислой сфингомиелиназы
ДЛКЛ - дефицит лизосомной кислой липазы
КТ — компьютерная томография
КТВР - компьютерная томография высокого разрешения
ЛПВП — липопротеиды высокой плотности
ЛПНП — липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности
ЛБН — лизосомные болезни накопления
МНО - международное нормализованное отношение
МРТ — магнитно-резонансная томография
ТМС — тандемная масс-спектрометрия
УЗИ — ультразвуковое исследование
ФЗТ — ферментная заместительная терапия
ЦНС — центральная нервная система
ЭЭГ— электроэнцефалография
Lyso-SM (от англ. Lyso-sphingomyelin) — лизосфингомиелин
Lyso-SM509 (от англ. Lyso-sphingomyelin-509) — лизосфингомиелин-509
МСН (от англ. Mean corpuscular hemoglobin) — среднее содержание гемоглобина в эритроцитах
MCV (от англ. Mean corpuscular volume) — средний объем эритроцитов
ОМИМ (от англ. Online Mendelian Inheritance in Man) — проект «Менделевское наследование у человека»

*SMPD1* (от англ. Sphingomyelin phosphodiesterase) — ген сфингомиелинфосфодиэстеразы 1, который кодирует кислую сфингомиелиназу

### **Термины и определения**

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

**Ферментная заместительная терапия** — лечение, заключающееся в пожизненном введении препарата (рекомбинантного фермента) пациентам с наследственным дефектом метаболизма.

## **1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)**

### **1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

**Болезнь Ниманна-Пика типа А, В, А/В (дефицит кислой сфингомиелиназы, ОМIM: # 257200 (БНП-А), # 607616 (БНП-В))** — редкое наследственное нарушение обмена веществ из группы лизосомных болезней накопления (ЛБН), при котором из-за патогенных вариантов гена *SMPD1* возникает снижение активности фермента кислой сфингомиелиназы, приводящее к накоплению сфингомиелина и других липидов в органах и тканях: в печени, селезенке, костном мозге, легких, лимфатических узлах и центральной нервной системе.

Клинически выделяют три формы заболевания: А, В и А/В. Наиболее частыми признаками БНП-А являются гепатоспленомегалия в младенчестве, задержка физического и психомоторного развития после возраста 6 месяцев, а затем регресс и потеря приобретенных навыков вследствие прогрессирования заболевания. Также описывают частые респираторные инфекции и дыхательную недостаточность. БНП-В обычно проявляется позже и в более мягкой форме, главным отличием является отсутствие поражения центральной нервной системы или ее минимальное вовлечение. У пациентов с БНП смешанного типа А/В наблюдают промежуточную клиническую картину и кроме характерных для БНП-В симптомов характерно наличие в разной степени выраженности нарушений со стороны центральной нервной системы, которые не являются столь тяжелыми и быстро прогрессирующими как при БНП-А.

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

Болезнь Ниманна-Пика типа А, В, А/В (дефицит кислой сфингомиелиназы) наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Наличие биаллельных вариантов гена *SMPD1* приводит к значительному снижению активности кислой сфингомиелиназы [1]. Этот фермент необходим для поддержания клеточного гомеостаза и принимает участие в деградации и обновлении мембран. Сфингомиелин — субстрат фермента — является одним из основных компонентов клеточной мембраны. При распаде сфингомиелина образуются фосфохолин и церамид [2], [3], [4]. Снижение активности кислой сфингомиелиназы приводит к накоплению сфингомиелина и, как следствие, к появлению нагруженных липидами клеток — обычно это макрофаги, однако поражению подвержены и другие специфические клетки [5]. Пенистые клетки присутствуют в коре надпочечников, печени, селезенке, дыхательных путях, лимфатических узлах, костном мозге [1]. Наиболее раннее и выраженное накопление сфингомиелина наблюдается в макрофагах печени, селезенки, легких и костного мозга. Накопление

сфингомиелина также отмечено в других типах клеток: гепатоциты и клетки Купфера, фибробласты кожи, эндотелиальные и гладкомышечные клетки сосудов, клетки периневрия, Шванновские клетки, нейтрофилы [1]. Реже пораженные клетки обнаруживают в слизистых и подслизистых оболочках, тонком и толстом отделах кишечника. Нагруженные липидами клетки в конечном итоге нефункциональны и погибают [1], [5], [6].

Ген *SMPD1*, кодирующий кислую сфингомиелиназу, локализован в хромосомной области 11p15.1-p15.4. В настоящее время в международных базах мутаций человека описано около 400 патогенных вариантов гена *SMPD1* [7], [8].

### **1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Болезнь Ниманна-Пика типа А, В, А/В (дефицит кислой сфингомиелиназы) — это панэтническое ультраредкое заболевание, частота которого в мире оценивается примерно в 1:100 000 - 1 000 000 новорожденных. В определенных этнических группах наблюдается более высокая частота - 1:40 000 [2-5].

Среди евреев-ашкенази частота носительства оценивается в диапазоне от ~ 1:100 до 1:200 на основе скрининга на наличие патогенных вариантов БНП-А, распространенных в этой популяции. Так, прогнозируемая частота заболевания среди евреев-ашкенази составляет от ~ 1:40 000 до 1:200 000 [9, 10].

В настоящее время предполагается, что несколько тысяч пациентов с БНП типа А, В и А/В могут проживать во всем мире, исходя из количества уже диагностированных случаев [11]. Данные о частоте БНП типа А, В и А/В в России на данный момент отсутствуют.

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

МКБ-10: E75.2 — Другие сфинголипидозы

МКБ-11: 5C56.0Y

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

Болезнь Ниманна-Пика типа А, В, А/В или дефицит кислой сфингомиелиназы (ДКСМ) — хроническое прогрессирующее мультисистемное заболевание с варьирующим сроком манифестации от младенческого возраста до взрослого и гетерогенностью клинических проявлений от мягкой до перинатально-летальной формы [2, 3, 4]. В зависимости от клинического течения выделяют 3 типа заболевания:

- Болезнь Ниманна-Пика типа А — инфантильная нейровисцеральная форма;
- Болезнь Ниманна-Пика типа В — хроническая висцеральная форма;

- Болезнь Ниманна-Пика типа А/В — хроническая нейровисцеральная или промежуточная форма, сочетает клинические проявления типов А и В.

### **1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

**Болезнь Ниманна-Пика типа А (БНП-А)** является наиболее тяжелой формой дефицита кислой сфингомиелиназы. Характеризуется тяжелыми прогрессирующими нейродегенеративными проявлениями на первом году жизни в сочетании с гепатоспленомегалией, остановкой развития, гипотонией и смертью, как правило, к 3-летнему возрасту [12, 13].

Для БНП-А характерно развитие гепатоспленомегалии в младенчестве, потеря психомоторных навыков после 6-месячного возраста, наличие изменений макулы по типу «вишневой косточки» [3, 4]. У большинства детей развивается гепатоспленомегалия в возрасте 2-4 месяцев, за которой следует появление неврологических симптомов в среднем в возрасте 7 месяцев. Практически у всех пациентов наблюдается симптомокомплекс «вялого ребенка», беспокойство, трудности вскармливания, иногда тошнота, рвота, диарея, беспричинные подъемы температуры, респираторные нарушения, нарушения сна. Возможно развитие эпилептических приступов, нистагм и снижение остроты зрения. К 10 месяцам становится заметна остановка психомоторного развития, а затем возникает быстро прогрессирующее ухудшение психоречевого и двигательного развития: перестают удерживать голову, сидеть и самостоятельно переворачиваться [13]. На втором году жизни ребенка становится очевидной выраженная белково-энергетическая недостаточность и задержка роста. В терминальных стадиях болезни формируются спастичность вплоть до опистотонуса, бульбарные нарушения, исчезают сухожильные рефлексы. Дегенерация макулы по типу «вишневой косточки» обнаруживаются у большинства пациентов к 12 месяцам. Иногда встречается помутнение роговицы и коричневатый оттенок передней капсулы хрусталика. Слабость мышц, нарушение сосания, нарушения со стороны ЖКТ приводят к отставанию в физическом развитии. У всех младенцев развиваются прогрессирующие респираторные симптомы из-за накопления клеток Ниманна-Пика в альвеолярных перегородках, стенках бронхов и плевре. Также развиваются частые респираторные инфекции, которые являются причиной тяжелых осложнений со стороны бронхолегочной системы, включая дыхательную недостаточность. Обычно наблюдается массивная гепатоспленомегалия, и у большинства пациентов отмечают значительное нарушение функций печени. Аномальные лабораторные показатели: высокая активность печеночных трансаминаз (АЛАТ, АСАТ), низкий уровень холестерина, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и снижение гемоглобина и количества тромбоцитов [4].

**Болезнь Ниманна-Пика типа В (БНП-В)** может манифестировать как в детстве, так и во взрослом возрасте [1, 2, 4]. Проявления заболевания при БНП-В клинически гетерогенны: от бессимптомного течения до вовлечения нескольких систем органов. Степень прогрессирования заболевания также может значительно варьировать.

К ключевым проявлениям этой формы заболевания относятся гепатоспленомегалия, задержка физического развития, слизисто-кожный геморрагический синдром, а также функциональные расстройства дыхательной системы, выражающиеся повторяющимися респираторными инфекциями и одышкой [3].

Спленомегалия является одним из наиболее распространенных проявлений болезни (отмечается у более 90% пациентов) и представляет собой ранний диагностический признак. Симптомы спленомегалии включают боль, чувство сдавленности и чувство быстрого насыщения. Спленомегалия может носить массивный характер (превышение нормального размера более чем в 30 раз), при этом усиливается риск разрыва и потенциально смертельного кровотечения. Спленомегалия может служить маркером тяжести заболевания из-за ее корреляции с другими проявлениями заболевания [4].

Поражения печени связаны с накоплением сфингомиелина в гепатоцитах и клетках Купфера и дисфункцией печени, которая может прогрессировать до фиброза и печеночной недостаточности. Более чем у 70% пациентов отмечается гепатомегалия. У 88% пациентов отмечается фиброз печени, в том числе минимальной, легкой и умеренной степени тяжести, и цирроз печени. Взрослые пациенты с БНП-В подвержены значительному риску развития цирроза печени, портальной гипертензии и варикозного кровотечения. Возможно прогрессирование гепатомегалии в цирроз печени, при этом существует риск развития портальной гипертензии и асцита. У 50-75% пациентов отмечается нарушение функции печени (обычно отмечается повышение активности АЛАТ и АСАТ и концентрации билирубина).

С возрастом у пациентов часто ухудшается легочная функция из-за альвеолярной инфильтрации, что клинически становится заметно в подростковом возрасте или после наступления совершеннолетия. Накопление в альвеолярных перегородках клеток, нагруженных липидами, вызывает интерстициальные поражения и нарушение газообмена. У некоторых пациентов в возрасте 15-20 лет развиваются серьезные респираторные проблемы, включая пониженный уровень  $PO_2$ , дыхательную недостаточность при нагрузках, бронхопневмонии и развитие легочного сердца. Признаки интерстициальной болезни легких наблюдаются у более чем 80% пациентов по данным рентгенографии грудной клетки и компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР).

Тромбоцитопения является характерным клиническим проявлением (отмечается более чем у 50% пациентов). Анемия, лейкопения развивается у 20-30% пациентов. Пациенты имеют переменную степень тромбоцитопении, лейкопении и анемии. Эпизоды кровотечений могут включать повторные эпизоды носовых кровотечений, а также развиться в результате травмы или в послеоперационном периоде (например, после стоматологической операции). Более тяжелые кровотечения включают субдуральную гематому, гематемезис и гемоторакс.

У большинства пациентов отмечаются боль в спине, конечностях или суставах, а также задержка роста. Задержка роста наиболее выражена у подростков, которые также могут иметь отставание костного возраста, соответствующее отсрочке начала полового созревания.

У большинства пациентов нарушен липидный профиль (устойчивый низкий уровень ЛПВП у пациентов любого возраста на фоне высоких значений общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП)). Атерогенный профиль, вероятно, способствует повышению сердечно-сосудистого риска [1].

**Выделяют отдельно промежуточную форму заболевания — Болезнь Ниманна-Пика типа А/В**, при которой наблюдаются соматические проявления, характерные для БНП-В и описанные выше, в сочетании с неврологическими нарушениями, для которых характерно более позднее начало и медленное прогрессирование по сравнению с БНП-А [4, 15]. У пациентов может наблюдаться дегенерация макулы по типу «вишневой косточки» и периферическая нейропатия [3, 4, 14], при более тяжелом течении — мышечная гипотония, атаксия, спастичность и снижение когнитивных функций.

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

*Обращаем внимание, что, согласно требованиям к разработке клинических рекомендаций, к каждому тезису-рекомендации необходимо указывать силу рекомендаций и доказательную базу в соответствии со шкалами оценки уровня достоверности доказательств (УДД) и уровня убедительности рекомендаций (УУР). Для многих тезисов УУР и УДД будет низким по причине отсутствия посвященных им клинических исследований высокого дизайна. Невзирая на это, они являются необходимыми элементами обследования пациента для установления диагноза и выбора тактики лечения.*

Диагностика болезни Ниманна-Пика типа А, В, и А/В основана на комбинации клинических симптомов, данных анамнеза, лабораторного обследования [4, 14].

**Критерии установления диагноза:** снижение активности фермента кислой сфингомиелиназы в пятнах высушенной крови/ лейкоцитах и наличие биаллельных патогенных вариантов в гене *SMPD1* при наличии клинических симптомов.

## **2.1 Жалобы и анамнез**

При сборе анамнеза и жалоб следует обратить внимание на любые из следующих признаков:

- отягощенный семейный анамнез (наличие спленэктомии или характерных для заболевания симптомов у родных братьев и сестер, подтвержденный диагноз у близких родственников, случаи детской смерти в семье, близкородственный брак);
- задержка физического и/или психомоторного развития и/или утрата ранее приобретенных психомоторных навыков;
- слабость, повышенная утомляемость;
- увеличение живота в размере за счет спленомегалии или гепатоспленомегалии;
- частые респираторные инфекции;
- повторяющиеся кровотечения, например, носовые;
- одышка, эпизоды затрудненного дыхания;
- предшествующая спленэктомия (полная или частичная).

Жалобы и анамнез также описаны в разделе «клиническая картина».

## **2.2 Физикальное обследование**

В клинический осмотр следует включать измерение роста и массы тела, температуры тела (A02.30.001 Термометрия общая), оценку состояния костно-суставной системы, выявление признаков геморрагического синдрома, обращая особое внимание на пальпаторное (A01.30.011 Пальпация терапевтическая) и перкуторное (A01.30.016 Перкуссия терапевтическая) исследование печени и селезенки, неврологический осмотр, исследование дыхательной системы [11-16].

**При осмотре необходимо обратить внимание на следующие клинические проявления БНП типа А, В, А/В:**

- спленомегалия;
- гепатомегалия;
- мышечная гипотония;
- задержка физического развития;
- задержка психомоторного развития и утрата навыков — особо выражена у пациентов с БНП типа А, менее выражена форма у пациентов с БНП типа А/В, утрата навыков у пациентов с БНП типа В не наблюдается;
- геморрагический синдром;

- одышка;
- утомляемость;
- дегенерация макулы по типу «красной вишневой косточки» (характерно для БНП типа А, реже при типе А/В).

Подробно данные физикального обследования описаны в разделе «клиническая картина».

### **2.3 Лабораторные диагностические исследования**

- **Рекомендуется** определение активности кислой сфингомиелиназы в пятнах высушенной крови или лейкоцитах периферической крови всем пациентам с клиническими проявлениями БНП типа А, В, А/В с целью верификации диагноза [4, 17].

**Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5)**

**Комментарии:** *при подозрении на болезнь Ниманна-Пика типа А, В, А/В (дефицит кислой сфингомиелиназы) следует проводить исследование активности фермента. В настоящее время определение активности фермента чаще проводится по пятнам сухой крови с использованием метода тандемной масс-спектрометрии (ТМС). Преимуществами данной методики являются минимальные требования к забору крови на исследование, доставке и хранению биообразцов, специфичность, быстрота выполнения и возможность использования материала для повторного исследования [4, 17, 18].*

- **Рекомендуется** определение вариантов генов в образце биологического материала другом или неуточненном, неклассифицированные в других рубриках, методом таргетного высокопроизводительного секвенирования и/или методом высокопроизводительного секвенирования (выявление биаллельных патогенных вариантов гена *SMPD1*) всем пациентам с клиническими проявлениями БНП типа А, В, А/В и/или сниженной активностью фермента кислой сфингомиелиназы в крови с целью подтверждения диагноза и уточнения типа заболевания [17, 19].

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

**Комментарии:** *исследование проводится при установлении диагноза. Необходим прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный и повторный с целью определения тактики молекулярно-генетической диагностики, а также для интерпретации полученных результатов. Молекулярно-генетическая диагностика болезни Ниманна-Пика типа А, В, А/В (дефицита кислой сфингомиелиназы) позволяет обнаружить каузативные варианты гена *SMPD1*. В ряде случаев на основании генотипа возможно прогнозирование тяжести течения дефицита кислой сфингомиелиназы [10]. В редких случаях каузативные варианты не удастся обнаружить стандартными методами, так как они могут попадать под ограничения*

методов, что может потребовать проведения дополнительных исследований в лабораториях экспертного уровня.

- **Рекомендуется** всем пациентам с клиническими проявлениями БНП типа А, В, А/В определение концентрации лизосфингомиелина (Lyso-SM) в крови до начала лечения и для мониторинга терапии и прогрессирования заболевания [4].

**Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5)**

**Комментарии:** в ряде случаев определение концентрации Lyso-SM и Lyso-SM509 в крови может быть тестом первой линии до проведения измерения активности фермента кислой сфингомиелиназы или в сочетании с ним для диагностики болезни Ниманна-Пика типа А, В, А/В (дефицита кислой сфингомиелиназы). Повышение Lyso-SM509 в крови у пациентов с БНП типа А, В, А/В менее выражено, чем при БНП типа С.

- **Рекомендуется** всем пациентам с клиническими проявлениями БНП типа А, В, А/В проведение общего (клинического) анализа крови развернутого (исследование уровня общего гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в крови, дифференцированный подсчет лейкоцитов (лейкоцитарная формула), определение среднего содержания (МСН) и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах (МСНС), исследование скорости оседания эритроцитов) для оценки основных параметров кроветворения с целью своевременного выявления анемии, тромбоцитопении, лейкопении, наличия воспалительных процессов и контроля терапевтического эффекта [4, 17, 20, 37].

**Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 4)**

**Комментарии:** исследование проводят не реже, чем 1 раз в 3 месяца или чаще, по показаниям. У большинства пациентов с болезнью Ниманна-Пика типа А, В, А/В (дефицитом кислой сфингомиелиназы) наблюдается, тромбоцитопения, у некоторых — анемия, лейкопения и нейтропения.

- **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на БНП типа А, В, А/В проведение анализа крови биохимического общетерапевтического (определение активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы и щелочной фосфатазы, определение уровня общего билирубина, альбумина в крови, холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, холестерина липопротеинов высокой плотности, триглицеридов в крови), а также исследование уровня 25-ОН витамина Д в крови с целью выявления соответствующих нарушений и своевременной коррекции, проведения дифференциальной диагностики [4, 20, 37, 38, 39].

**Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 4)**

**Комментарии:** исследование проводят не реже, чем 1 раз в 3 месяца или чаще, по показаниям.

Активность «печеночных» ферментов (аланинаминотрансферазы,

аспартатаминотрансферазы и щелочной фосфатазы), а также общий билирубин могут быть повышены у пациентов с болезнью Ниманна-Пика типа А, В, А/В (дефицитом кислой сфингомиелиназы). Аномальный (атерогенный) липидный профиль часто встречается у пациентов с БНП типа А, В, А/В, наиболее частыми отклонениями являются повышение уровня триглицеридов, и общего холестерина, а также снижение уровня холестерина ЛПВП [4].

- **Рекомендуется** всем пациентам с клиническими проявлениями БНП типа А, В, А/В и признаками цирроза печени с печеночной недостаточностью исследование показателей коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза): активированное частичное тромбопластиновое время, определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, тромбинового времени в крови, определение международного нормализованного отношения (МНО), активности антитромбина III в крови, исследование уровня фибриногена, определение концентрации Д-димера в крови) и исследование уровня аммиака в крови для ранней профилактики признаков печеночной энцефалопатии и оценки функции печени [4].

**Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5)**

**Комментарии:** биохимические и гематологические отклонения распространены у пациентов с БНП, поэтому данные исследования необходимы как на исходном уровне, так и с регулярными интервалами при наблюдении в динамике. Исследования проводят не реже, чем 1 раз в 3 месяца или чаще, по показаниям [4].

- **Не рекомендуется** в качестве первой линии диагностики детям с клиническими проявлениями БНП типа А, В, А/В морфологическое исследование костного мозга (патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга) или печени (патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала печени) в связи инвазивностью процедуры и высоким риском ложноотрицательных результатов [4].

**Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5)**

**Комментарии:** часто это исследование назначают взрослым пациентам при подозрении на онкологические заболевания в случае необъяснимой спленомегалии. В костном мозге пациентов с БНП типа А, В, А/В можно обнаружить пенистые макрофаги и/или, так называемые, «голубые гистиоциты». Однако эти клетки неспецифичны, поскольку они также встречаются при других лизосомных болезнях накопления, таких как дефицит кислой липазы или ганглиозидоз-GM1 и других состояниях. Внешний вид и свойства окрашивания этих клеток могут приводить к неверному диагнозу, так как, например, сходно могут выглядеть «клетки Гоше» [4].

## **2.4 Инструментальные диагностические исследования**

- **Рекомендуется** всем пациентам с клиническими проявлениями БНП типа А, В, А/В проведение магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости и/или ультразвукового исследования органов брюшной полости (комплексного) с целью определения исходного размера/объема органов и выявления их очаговых поражений при постановке диагноза, а также с целью последующего контроля состояния внутренних органов и оценки эффективности терапии [4, 14, 17, 37].

### **Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *проведение данных исследований необходимо для определения размеров печени и селезенки, определения диаметра воротной и селезеночной вен, наличия стеатоза, фиброза или цирроза печени, кальцификатов надпочечников, а также оценки течения заболевания и последующего контроля эффективности ферментной заместительной терапии. Частота определяется состоянием пациента, но не реже 1 раза в год после установления диагноза. Для контроля эффективности ферментной заместительной терапии (ФЗТ) частота проведения: 1 раз в 6 месяцев при начале терапии, далее — в среднем 1 раз в год. Наркоз проводится по показаниям (комбинированный ингаляционный наркоз (в том числе с применением ксенона), комбинированный эндотрахеальный наркоз).*

- **Рекомендуется** пациентам с клиническими проявлениями БНП типа А, В, А/В проведение рентгенографии легких или компьютерной томографии органов грудной полости для диагностики и контроля состояния лёгких [4].

### **Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5)**

**Комментарии:** *при наличии поражения лёгких исследования проводятся в динамике, частота определяется индивидуально.*

- **Рекомендуется** пациентам с клиническими проявлениями БНП типа А, В, А/В исследование функции внешнего дыхания (исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков) для оценки функции легких [4].

### **Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5)**

**Комментарии:** *при наличии поражения лёгких исследования проводятся в динамике, частота определяется индивидуально*

- **Рекомендуется** пациентам с БНП типа А, В, А/В при наличии признаков портальной гипертензии, проведение эзофагогастродуоденоскопии с целью оценки состояния вен пищевода и желудка [40-42].

**Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств– 4).**

**Комментарии:** исследование проводят у пациентов с циррозом печени, признаками портальной гипертензии для оценки степени варикозного расширения вен пищевода и угрозы кровотечения.

- **Рекомендуется** пациентам с БНП типа А, В, А/В при наличии признаков фиброза печени, проведение эластометрии печени с целью контроля состояния печени [4].

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

**Комментарии:** эластометрия печени является неинвазивной ультразвуковой методикой определения плотности паренхимы печени. Изменение плотности органа — достоверный индикатор изменений состояния паренхимы печени и прогрессирования фиброза.

- **Рекомендуется** пациентам с БНП типа А, В, А/В проведение рентгенографии кистей и, и на основании полученных результатов, рентгеноденситометрии поясничного отдела позвоночника для оценки костного возраста выявления признаков снижения минеральной плотности костной ткани (BMD) [4, 34].

**Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 3).**

**Комментарии:** двойное рентгеновское абсорбциометрическое сканирование для измерения минерального содержания костной ткани (BMC) и минеральной плотности костной ткани (BMD) демонстрирует, что у детей наблюдается значительное снижение скорректированного среднего BMC и BMD в поясничном отделе позвоночника, тазобедренном суставе и шейке бедренной кости по сравнению с группой здоровых лиц соответствующего возраста. Кроме того, у взрослых с БНП типа В может быть остеопения или остеопороз в одном или нескольких местах в соответствии с классификацией BMD Всемирной организации здравоохранения [34]. Таким образом, поражение скелета может быть признаком БНП. Пациенты с БНП типа В и А/В могут подвергаться повышенному риску развития клинических осложнений, связанных с остеопенией и остеопорозом. Дети с БНП также могут иметь низкие показатели Z-score плотности костной ткани. Патологические переломы были зарегистрированы у некоторых лиц с тяжелой формой заболевания. В этой серии исследований у 43% всех пациентов в анамнезе были один или более переломов скелета, некоторые из которых в анамнезе были патологическими. Эти данные свидетельствуют о том, что обследование скелета, включая денситометрию поясничного отдела позвоночника на основании костного возраста, с частотой проведения этого исследования, определяемой результатами и клиническим состоянием пациента, должно быть частью клинического обследования пациентов с БНП [4, 34].

**Рекомендуется** пациентам с БНП типа А, В, А/В проведение электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии с целью контроля состояния сердца [4, 21, 37].

**Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 4).**

### **2.5 Иные диагностические исследования**

- **Рекомендуется** пациентам с клиническими проявлениями БНП типа А, В, А/В при постановке диагноза применять междисциплинарный подход в виду того, что заболевание характеризуется поражением многих органов и систем, требует комплексной терапии, что диктует необходимость совместного ведения пациента специалистами разных профилей [4, 14, 16, 17, 20].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)**

**Комментарии:** *пациентам с БНП типа А, В, А/В требуется прием (осмотр, консультация) врача-диетолога, врача-невролога, врача-офтальмолога, врача-травматолога-ортопеда, врача-кардиолога/ врача-детского кардиолога, врача-пульмонолога, врача-сурдолога-оториноларинголога, врача-психиатра, врача-психиатра детского, врача-гастроэнтеролога, врача-гематолога/ врача детского онколога-гематолога, врача-педиатра/ врача-терапевта/ врача общей практики (семейного врача), врача-генетика первичные и повторные, прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный и повторный, а также врачей других специальностей, имеющих опыт ведения пациентов с болезнью Ниманна-Пика типа А, В, А/В, в зависимости от клинической ситуации. В жизнеугрожающих состояниях необходимо участие врача-анестезиолога-реаниматолога.*

#### **2.5.1 Дифференциальная диагностика.**

Гепатоспленомегалия является распространённым симптомом у пациентов с болезнью Ниманна-Пика типа А, В, А/В, причём поражение печени особенно выражено при БНП типа В, приводя к фиброзу и циррозу. Повышение уровня печеночных трансаминаз на ранних стадиях болезни часто является поводом обращения пациентов к врачам-гастроэнтерологам.

Дифференциальный диагноз может включать онкологические заболевания с учетом спленомегалии и цитопении, первичные заболевания печени, такие как жировая дистрофия печени, аутоиммунные заболевания, гепатит В и криптогенный цирроз, а также другие лизосомные болезни накопления, вызывающие значительную гепатоспленомегалию, включая болезнь Гоше, дефицит лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ) и БНП типа С, мукополисахаридозы.

Фокальные поражения печени и внезапное усиление спленомегалии могут указывать на инфекцию или развитие портальной гипертензии [17].

Смешанная дислипидемия также часто наблюдается у пациентов с болезнью Ниманна-Пика типа А, В, А/В и может быть выявлена при лабораторных обследованиях. Липидный

профиль обычно характеризуется повышенными уровнями холестерина, ЛПНП и ЛПОНП холестерина, триглицеридов и сниженным уровнем ЛПВП холестерина [21-23]. Сходный липидный профиль может наблюдаться и при дефиците лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ).

Хотя у некоторых пациентов с БНП типа А, В, А/В могут отсутствовать респираторные симптомы, большинство имеет нарушения функции дыхательной системы с признаками интерстициального заболевания легких [24]. У некоторых взрослых пациентов клинические проявления могут ограничиваться только поражением легких, расширяя дифференциально-диагностический поиск в сторону инфекционных, аутоиммунных заболеваний и хронических респираторных болезней, таких как муковисцидоз [25]. Заболевания легких при БНП типа А, В, А/В характеризуются комплексом прогрессирующих патофизиологических изменений, включая накопление липидов в макрофагах альвеолярных перегородок, стенок бронхов и плевры [26].

Дифференциальная диагностика при поражении легких и гепатоспленомегалии включает большой спектр заболеваний, таких как болезнь Гоше 2 и 3 типа, муковисцидоз, дефицит альфа-1-антитрипсина, гистиоцитоз, саркоидоз, идиопатический легочный фиброз, альвеолярный протеиноз, милиарный туберкулез легких и геморрагические васкулиты.

### **2.5.2. Медико-генетическое консультирование и комплексное исследование для пренатальной диагностики нарушений развития ребенка (пренатальная диагностика).**

- **Рекомендуется** семьям с подтвержденным диагнозом БНП типа А, В, А/В прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный и повторный с целью проведения медико-генетического консультирования [4, 11, 14].

#### **Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5)**

**Комментарии:** *если оба родителя являются гетерозиготными носителями патогенных вариантов в гене SMPD1, то, как и при других аутосомно-рецессивных заболеваниях, для каждой беременности риск рождения ребенка с этим заболеванием составляет 25%. В семьях, где есть ребенок с БНП типа А, В, А/В, существует возможность проведения пренатальной и преимплантационной диагностики (комплексное исследование для пренатальной диагностики нарушений развития ребенка (внутриутробно) и неинвазивное пренатальное тестирование (определение внеклеточной ДНК плода по крови матери)).*

*Предпочтительно проведение исследования путем анализа ДНК, выделенной из биоптата ворсин хориона, на 9-11-й неделе беременности.*

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

### 3.1 Консервативное лечение

- **Рекомендуется** назначение ферментной заместительной терапии препаратом A16AB25 Олипудаза альфа пожизненно пациентам с подтвержденным диагнозом дефицита кислой сфингомиелиназы типа A/B или B (болезни Ниманна-Пика типа A/B или B), у которых имеются клинически значимые проявления заболевания, не относящиеся к центральной нервной системе, с целью патогенетического лечения (режим дозирования см. таб. 1, 2) [27, 28, 30].

#### **Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств — 2)**

**Комментарии:** *олипудаза альфа зарегистрирована в РФ в феврале 2024 года. Препарат предназначен для внутривенного введения, которое проводится 1 раз в 2 недели. Инфузии препарата следует проводить поэтапно, предпочтительно с помощью инфузионного насоса [31]. Олипудаза альфа представляет собой рекомбинантную кислую сфингомиелиназу человека, которая снижает накопление сфингомиелина в органах пациентов с недостаточным количеством или нарушением функции фермента — кислой сфингомиелиназы, и тем самым уменьшения накопления сфингомиелина в клетках и облегчая симптомы заболевания. На текущий момент это первая и единственная патогенетическая терапия [32]. Зарегистрированное показание олипудазы альфа в Российской Федерации: применение в качестве ферментозаместительной терапии для длительного лечения проявлений, не относящихся к центральной нервной системе, дефицита кислой сфингомиелиназы типа A/B или B (болезни Ниманна-Пика типа A/B или B) у детей и взрослых [30].*

*Применение ферментной заместительной терапии препаратом A16AB25 Олипудаза альфа при БНП типа А не показано, так как препарат не оказывает влияния на неврологическую симптоматику в связи с невозможностью проникновения препарата через гематоэнцефалический барьер. Поскольку олипудаза альфа не предотвращает и не оказывает эффекта на симптомы со стороны ЦНС, важно, чтобы семьи пациентов с неврологической формой были проинформированы о рисках, преимуществах, ограничениях и отсутствии эффекта терапии на ЦНС. В некоторых странах существуют показания, позволяющие применять олипудазу альфа у всех пациентов с дефицитом кислой сфингомиелиназы, включая детей с инфантильной нейровисцеральной формой (типом А). Однако, поскольку пациенты с БНП-А не были включены в клиническое исследование ASCEND-Peds, на текущий момент отсутствуют данные о результатах терапии олипудазы альфа у данных пациентов.*

*Быстрый метаболизм накопленного сфингомиелина под действием олипудазы альфа приводит к образованию провоспалительных продуктов распада, которые могут вызывать реакции, связанные с инфузией, и (или) кратковременное повышение уровня «печеночных»*

трансминаз (АЛАТ, АСАТ). Режим повышения дозы может минимизировать большинство этих нежелательных явлений. Доза препарата рассчитывается исходя из фактической массы тела у пациентов с индексом массы тела (ИМТ)  $\leq 30$  или оптимальной массы тела для пациентов с ИМТ  $> 30$ .

Начальная доза олипудазы альфа составляет 0,1 мг/кг для взрослых пациентов, а затем дозу следует увеличить в соответствии с режимом повышения дозы, указанным ниже в таблице 1. Поддерживающая доза олипудазы альфа у взрослых составляет 3 мг/кг каждые 2 недели.

**Таблица 1. Режим повышения дозы олипудазы альфа у взрослых**

Взрослые пациенты (в возрасте $\geq 18$ лет)	
Первая доза (день 1/неделя 0)	0,1 мг/кг*
Вторая доза (неделя 2)	0,3 мг/кг*
Третья доза (неделя 4)	0,3 мг/кг*
Четвертая доза (неделя 6)	0,6 мг/кг*
Пятая доза (неделя 8)	0,6 мг/кг*
Шестая доза (неделя 10)	1 мг/кг*
Седьмая доза (неделя 12)	2 мг/кг*
Восьмая доза (неделя 14)	3 мг/кг* (рекомендуемая поддерживающая доза)

\* Для пациентов с ИМТ  $\leq 30$  будет использоваться фактическая масса тела.

Начальная доза олипудазы альфа составляет 0,03 мг/кг для **пациентов детского возраста**, а затем дозу следует увеличить в соответствии с режимом повышения дозы, представленным в таблице 2. Поддерживающая доза олипудазы альфа у детей составляет 3 мг/кг каждые 2 недели.

**Таблица 2. Режим повышения дозы олипудазы альфа у детей**

Дети (в возрасте от 0 до $<18$ лет)	
Первая доза (день 1/неделя 0)	0,03 мг/кг*
Вторая доза (неделя 2)	0,1 мг/кг*
Третья доза (неделя 4)	0,3 мг/кг*
Четвертая доза (неделя 6)	0,3 мг/кг*
Пятая доза (неделя 8)	0,6 мг/кг*
Шестая доза (неделя 10)	0,6 мг/кг*
Седьмая доза (неделя 12)	1 мг/кг*
Восьмая доза (неделя 14)	2 мг/кг*
Девятая доза (неделя 16)	3 мг/кг* (рекомендуемая поддерживающая доза)

\* Для пациентов с ИМТ  $\leq 30$  будет использоваться фактическая масса тела.

Эффективность применения олипудазы альфа оценивали в нескольких клинических исследованиях (исследование ASCEND у взрослых пациентов, исследование ASCEND-Peds у детей и расширенное исследование у взрослых пациентов и детей), в которых в целом принял участие 61 пациент.

Исследованием, проводившимся с участием детей, было открытое неконтролируемое исследование I/II фазы ASCEND-Peds с целью контроля безопасности и переносимости до 64-й недели в качестве основной конечной точки, оценки фармакокинетики и фармакодинамики в качестве дополнительной конечной точки, а также с целью изучения эффективности терапии у 20 пациентов [32].

Рандомизированным плацебо-контролируемым исследованием применения олипудазы альфа у взрослых было исследование II/III фазы ASCEND, в котором участвовали взрослые пациенты с болезнью Ниманна-Пика типа В и А/В [29].

Преимуществом ферментной заместительной терапии олипудазой альфа является высокий профиль безопасности и эффективности для купирования основных проявлений болезни Ниманна-Пика типа А/В и В, а недостатки обусловлены частыми инфузиями, снижающими качество жизни пациентов и отсутствием влияния на неврологическую симптоматику в связи с невозможностью проникновения препарата через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ).

- **Не рекомендуется** проведение спленэктомии пациентам с БНП типа А, В, А/В с целью профилактики осложнений со стороны печени [4].

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

**Комментарии:** проведение спленэктомии нецелесообразно, так как это может привести к прогрессированию заболевания печени и увеличению накопления сфингомиелина в легких, вызывая прогрессирующую дыхательную недостаточность. Если спленэктомия необходима из-за массивной спленомегалии, симптомов давления и тяжелого неустойчивого гиперспленизма, то частичная спленэктомия или частичная эмболизация селезеночной артерии являются вариантами. Если частичная или полная спленэктомия должна быть выполнена в соответствии с хирургическими показаниями, следует использовать стандартную послеоперационную профилактику антибиотиками и предварительную вакцинацию [4].

Запущенные случаи хронического заболевания печени (ХЗП) с молниеносной печеночной недостаточностью были зарегистрированы у нескольких взрослых пациентов с БНП [4, 35, 36]. Скорость прогрессирования заболевания печени крайне изменчива [35, 36, 37]. Печеночная недостаточность является одной из основных причин смертности у пациентов с БНП [36]. Пациенты с циррозом должны наблюдаться врачами-гастроэнтерологами. Результаты трансплантации печени были зарегистрированы у нескольких лиц с БНП типа В, у которых наблюдалась прогрессирующая дисфункция печени. Помимо улучшения функции печени и дислипидемии, наблюдались значительные улучшения в заболевании легких и параметрах роста у детей [4, 36, 37].

У пациентов также может наблюдаться нарушение сна, повышенная раздражительность, хронический болевой синдром, усталость, поведенческие проблемы и психические расстройства, такие как тревога и депрессия [4]. План лечения состояний рассматриваются соответствующими специалистами.

### **3.2 Диетотерапия**

- **Рекомендуется** консультация врача-диетолога/врача-гастроэнтеролога первичная и повторная пациентам с диагнозом дефицит кислой сфингомиелиназы типа А/В или В (болезни Ниманна-Пика типа А/В или В) с целью оценки состояния пациента, сбалансированности питания и его коррекции при необходимости [4].

**Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5)**

**Комментарии:** *пациенты могут терять вес из-за дисфагии или побочных эффектов терапии; при необходимости- установка гастростомической трубки.*

### **3.3 Обезболивание**

Специальные методы обезболивания не применяются.

## **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**

- **Рекомендовано** пациентам и членам их семей с установленным диагнозом БНП типа А, В, А/В прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный и повторный (при необходимости) с целью оценки психологического состояния, и, при необходимости, его коррекции [4].

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

**Комментарии:** *наличие боли, слабости, висцеральных особенностей, задержка роста и полового развития, может негативно отразиться на самооценке пациента, что может потребовать психологической помощи. Необходимо помочь пациенту и его семье «принять» диагноз, адаптировать его к жизни для максимальной реализации его способности к обучению и самостоятельной жизни в дальнейшем.*

- **Рекомендовано** пациентам с установленным диагнозом БНП типа А, В, А/В прием (осмотр, консультация) врача-физиотерапевта/ врача физической и реабилитационной медицины первичный и повторный (при необходимости) для оценки потребностей пациента с трудностями в общении и физическими ограничениями, а также разработке необходимых вспомогательных средств и приспособлений для обустройства дома [4].

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

**Комментарии:** Кроме того, регулярные консультации врача физической и реабилитационной медицины направлены на оценку функционального статуса (уровня нарушения функций), которая позволяет оценить тяжесть и скорость прогрессирования заболевания

- **Рекомендовано** пациентам с установленным диагнозом БНП типа А, В, А/В консультация медицинского логопеда с целью оценки наличия дисфагии и риска аспирации, логопедической терапии [4].

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

**Комментарии:** пациенты должны пройти комплексное обследование глотания у медицинского логопеда. Обучение изменению рациона питания и компенсаторным позам может быть полезным для лиц с дисфагией. Семью следует проинформировать о прогрессирующем ухудшении навыков глотания и повышенном риске аспирации в рамках текущего ухода. Для увеличения калорийности рациона и возможного снижения риска аспирации можно рассмотреть возможность назогастрального зондового питания или хирургической установки зонда

- **Рекомендовано** пациентам с установленным диагнозом БНП типа А, В, А/В в связи с поражением легочной системы, рисками аспирации и инфекционных заболеваний применение (обучить родителей) дыхательной гимнастики (лечебная физкультура при заболеваниях бронхолегочной системы, дыхательные упражнения дренирующие, лечебная физкультура с использованием аппаратов и тренажеров при заболеваниях бронхолегочной системы), направленной на улучшение вентиляции и стимуляцию дренажной функции бронхо-легочной системы [4].

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

- **Рекомендовано** пациентам с установленным диагнозом БНП типа В применение аэробных физических упражнений (лечебная физкультура при заболеваниях сердца и перикарда, лечебная физкультура при заболеваниях бронхолегочной системы) с контролем дозы физической нагрузки по показателям ЧСС, АД, сатурации (SpO<sub>2</sub>) с целью повышения / профилактики снижения толерантности к физическим нагрузкам [4].

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

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

### **5.1 Селективный скрининг групп-риска**

- **Рекомендуется** проведение селективного скрининга групп-риска пациентов с признаками характерными для БНП типа А, В, А/В с целью ранней диагностики заболеваний [4].

#### **Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** скрининговое обследование проводится с применением лабораторных методов тестирования — определение активности кислой сфингомиелиназы и/или определение концентрации лизосфингомиелина (LysoSM) в пятнах высушенной крови. Группы риска для проведения скрининга включают пациентов со следующими симптомами: гепатоспленомегалия, гиперхолестеринемия, тромбоцитопения, интерстициальная болезнь легких.

#### **5.2 Мониторинг состояния пациентов с болезнью Ниманна-Пика типа А, В, А/В**

Пациентов с БНП типа А, В, А/В необходимо наблюдать по месту жительства в амбулаторно-поликлинических условиях: требуется диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-педиатра/ врача-терапевта/ врача общей практики (семейного врача), врача-гастроэнтеролога, врача-гематолога, врача-детского онколога, врача-генетика, врача-невролога (при наличии неврологических проявлений), врача-травматолога-ортопеда (при наличии костных нарушений), врача-офтальмолога, врача сурдолога-оториноларинголога, врача по лечебной физкультуре первичный и повторный, в среднем, ежегодно.

Контроль показателей крови необходимо проводить 1 раз в 3 мес., размеров паренхиматозных органов — 1 раз в 6 мес. в начале ФЗТ, в дальнейшем — 1 раз в 12 мес. При значительных клинических осложнениях, связанных с циррозом печени и портальной гипертензией необходим контроль анализов крови 1 раз в 1-3 месяца и инструментальное обследование 1 раз в 3-6 месяцев по показаниям. Определение состояния костной ткани осуществляют 1 раз в 6-12 месяцев с учетом исходных данных пациента.

ВФЗТ необходимо проводить регулярно и при наличии показаний в случае осложненного течения болезни — в условиях круглосуточного стационара, при стабильном состоянии — в стационаре дневного пребывания (или амбулаторно в рамках поддерживающей терапии) 1 раз в 2 недели. Все пациенты должны проходить контрольное обследование с целью оценки результатов ФЗТ в круглосуточном или дневном стационаре 2 раза в год в начале терапии; в дальнейшем обследование проводится 1 раз в год.

Значения активности «печеночных» трансаминаз (АЛАТ, АСАТ) должны быть получены до начала лечения и контролироваться на всех этапах повышения дозы олипудазы альфа. Если активность «печеночных» трансаминаз до инфузии превышает исходное значение и превышает верхнюю границу нормы (ВГН) более чем в 2 раза, дозу препарата олипудазы можно скорректировать (повторить или уменьшить предыдущую дозу в

соответствии с режимом повышения дозы) или лечение может быть временно прекращено в соответствии со степенью повышения активности «печеночных» трансаминаз. Если пациенту требуется корректировка дозы или прерывание лечения, при возобновлении лечения необходимо следовать режиму повышения дозы, описанному выше для взрослых и детей соответственно, а также рекомендациям на случай пропуска доз [4, 30].

Эффективность лечения олипудазой альфа следует контролировать с помощью измерения роста и массы тела (у детей), объема печени и селезенки, функции легких, гематологических показателей, липидного профиля и других биомаркеров заболевания. Данные следует собирать для дальнейшего использования и разработки рекомендаций по лечению [4].

- **Рекомендуется** всем пациентам с БНП типа А, В, А/В определение концентрации лизосфингомиелина (Lyso-SM) в крови до начала лечения и для мониторинга терапии и/или прогрессирования заболевания [4].

#### **Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5)**

- **Рекомендуется** всем пациентам с подтвержденным диагнозом БНП типа А, В, А/В проведение общего (клинического) анализа крови развернутого (исследование уровня общего гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в крови, дифференцированный подсчет лейкоцитов (лейкоцитарная формула), определение среднего содержания (МСН) и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах (МСНС), исследование скорости оседания эритроцитов) для оценки основных параметров кроветворения с целью своевременного выявления анемии, тромбоцитопении, лейкопении, наличия воспалительных процессов и контроля терапевтического эффекта [4, 17, 20].

#### **Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5)**

**Комментарии:** исследования проводят не реже, чем 1 раз в 3 месяца или чаще по показаниям.

- **Рекомендуется** всем пациентам с подтвержденным диагнозом БНП типа А, В, А/В проведение анализа крови биохимического общетерапевтического (определение активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, и щелочной фосфатазы в крови, определение уровня общего билирубина, альбумина в крови, холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, холестерина липопротеинов высокой плотности, триглицеридов в крови), а также исследование уровня 25-ОН витамина Д в крови с целью выявления соответствующих нарушений и своевременной коррекции [4, 17, 20].

#### **Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств — 3)**

**Комментарии:** исследование проводят не реже, чем 1 раз в 3 месяца или чаще по показаниям.

активность «печеночных» ферментов (аланинаминотрансферазы,

аспартатаминотрансферазы и щелочной фосфатазы) может быть повышена у пациентов с болезнью Ниманна-Пика типа А, В, А/В (дефицитом кислой сфингомиелиназы). Аномальный (атерогенный) липидный профиль часто встречается у пациентов с БНП типа А, В, А/В, наиболее частыми отклонениями являются повышение содержания триглицеридов, и общего холестерина, а также снижение уровня холестерина ЛПВП.

- **Рекомендуется** всем пациентам с клиническими проявлениями БНП типа А, В, А/В и признаками цирроза печени с печеночной недостаточностью исследование показателей коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза): активированное частичное тромбопластиновое время, определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, тромбинового времени в крови, определение международного нормализованного отношения (МНО), активности антитромбина III в крови, исследование уровня фибриногена, определение концентрации Д-димера в крови) и исследование уровня аммиака в крови для ранней профилактики признаков печеночной энцефалопатии и оценки функции печени [4].

#### **Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5)**

**Комментарии:** исследование проводят не реже, чем 1 раз в 3 месяца или чаще, по показаниям. Для контроля эффективности ферментной заместительной терапии (ФЗТ) частота проведения: 1 раз в 6 месяцев при начале терапии, далее — в среднем 1 раз в год [4].

- **Рекомендуется** всем пациентам с подтвержденным диагнозом БНП типа А, В, А/В проведение магнитно-резонансная томография органов брюшной полости и/или ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) с целью определения размера/объема органов и выявления их очаговых поражений, а также с целью контроля состояния внутренних органов и оценки эффективности терапии [4, 14, 17].

#### **Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** частота, в среднем, 1 раз в 6 месяцев при начале терапии, далее — в среднем 1 раз в год. Исследование необходимо для определения размеров печени и селезенки, определения диаметра воротной и селезеночной вен, наличия стеатоза, фиброза или цирроза печени, кальцификатов надпочечников, а также оценки течения заболевания и последующего контроля эффективности ферментной заместительной терапии. Для контроля эффективности ферментной заместительной терапии (ФЗТ) частота проведения: 1 раз в 6 месяцев при начале терапии, далее — в среднем 1 раз в год.

- **Рекомендуется** пациентам с подтвержденным диагнозом БНП типа А, В, А/В проведение рентгенографии легких или компьютерной томографии органов грудной полости с целью контроля состояния лёгких и своевременного выявления осложнений [4].

#### **Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5)**

**Комментарии:** при наличии поражения лёгких исследования проводятся в динамике, частота определяется индивидуально.

- **Рекомендуется** пациентам с подтвержденным диагнозом БНП типа А, В, А/В исследование функции внешнего дыхания (исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков) для оценки функции легких [4].

**Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5)**

**Комментарии:** при наличии поражения лёгких исследования проводятся в динамике, частота определяется индивидуально.

- **Рекомендуется** пациентам с подтвержденным диагнозом БНП типа А, В, А/В при наличии признаков портальной гипертензии, проведение эзофагогастродуоденоскопии с целью оценки состояния вен пищевода и желудка [40-42].

**Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств— 4).**

**Комментарии:** исследование проводят у пациентов с фиброзом печени, признаками портальной гипертензии для оценки степени варикозного расширения вен пищевода и угрозы кровотечения.

- **Рекомендуется** пациентам с подтвержденным диагнозом БНП типа А, В, А/В при наличии признаков фиброза печени, проведение эластометрии печени с целью контроля состояния печени [4].

**Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств— 5).**

**Комментарии:** эластометрия печени является неинвазивной ультразвуковой методикой определения плотности паренхимы печени. Изменение плотности органа — достоверный индикатор изменений состояния паренхимы печени и прогрессирования фиброза.

- **Рекомендуется** пациентам с БНП типа А, В, А/В проведение рентгенографии кистей и, и на основании полученных результатов, рентгеноденситометрии поясничного отдела позвоночника для оценки костного возраста, а также выявления признаков снижения минеральной плотности костной ткани [4, 34].

**Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 3).**

**Комментарии:** исследование целесообразно проводить с 5-летнего костного возраста или у детей с ростом более 100 см. Рентгеноденситометрия поясничного отдела позвоночника проводится на основании костного возраста с оценкой Z-score и BMD. **Рекомендуется** пациентам с БНП типа А, В, А/В проведение электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии с целью контроля состояния сердца [4, 21, 37].

**Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств— 4).**

В таблице 3 отражены принципы мониторинга состояния пациентов при болезни Ниманна-Пика типа А, В, А/В.

**Таблица 3.** Принципы мониторинга при болезни Ниманна-Пика типа А, В, А/В

Принципы мониторинга при болезни Ниманна-Пика типа А, В, А/В	Каждые 3-6 мес.	Каждые 6-12 мес.	Индивидуально, при наличии показаний
Общий (клинический) анализ крови развернутый (исследование уровня общего гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в крови, дифференцированный подсчет лейкоцитов (лейкоцитарная формула). Определение среднего содержания (МСН) и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах (МСНС). Исследование скорости оседания эритроцитов (СОЭ)	✓		✓ <i>Не реже, чем 1 раз в 3 месяца или чаще по показаниям</i>
Анализ крови биохимический общетерапевтический (определение активности аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, щелочной фосфатазы в крови, определение уровня общего билирубина, альбумина в крови, холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, холестерина липопротеинов высокой плотности, триглицеридов в крови)			✓ <i>Не реже, чем 1 раз в 3 месяца или чаще по показаниям</i>
Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)			✓ <i>Не реже, чем 1 раз в 3 месяца или чаще по показаниям</i>
Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости и/или ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) (с определением размеров (объема) печени и селезенки)		✓ <i>1 раз в 6 месяцев при начале терапии, далее — в среднем 1 раз в год.</i>	
Рентгенография легких или компьютерная томография органов грудной полости			✓ <i>Частота определяется индивидуально по показаниям</i>
Исследование функции внешнего дыхания (исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков)			✓ <i>Частота определяется индивидуально по показаниям</i>
эзофагогастродуоденоскопия (при наличии признаков портальной гипертензии)			✓ <i>Частота определяется индивидуально по показаниям</i>
Эластометрия печени (при наличии признаков фиброза печени)			✓ <i>Частота определяется индивидуально по показаниям</i>
Рентгенография кистей и рентгеноденситометрия поясничного отдела позвоночника			✓ <i>Частота определяется индивидуально по показаниям</i>
Определение концентрации лизосфингомиелина (Lyso-SM) в крови			✓ <i>До начала лечения и для мониторинга терапии</i>

Значения активности «печеночных» трансаминаз (АЛАТ, АСАТ)			<b>V</b> <i>До начала лечения и на всех этапах повышения дозы ФЗТ</i>
ЭКГ, ЭХО КГ			<b>V</b> <i>Частота определяется индивидуально по показаниям</i>

## **6. Организация оказания медицинской помощи**

Госпитализация пациентов чаще всего осуществляется в гематологическое/педиатрическое/гастроэнтерологическое отделение или в хирургическое/травматолого-ортопедическое отделение, также лечение может проводиться в неврологическом, пульмонологическом и др. отделениях в зависимости от доминирующих симптомов заболевания.

Плановая вакцинация у пациентов с БНП типа А, В, А/В проводится в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок.

Необходимые осмотры врачей-специалистов, лабораторные и инструментальные обследования и рекомендуемая частота их проведения представлена в разделе 5.2.

### **6.1 Показания для плановой госпитализации**

1. проведение диагностики и лечения, требующие продолжительного (дневное или круглосуточное пребывание) медицинского наблюдения и мониторинга клинико-лабораторных показателей;
2. необходимость проведения различных видов экспертиз или обследования в медицинской организации при невозможности проведения их в амбулаторных условиях (в том числе оформление заключения федерального консилиума/врачебной комиссии);
3. состояние, требующее активного лечения и круглосуточного медицинского наблюдения;
4. состояние, требующее проведения высокотехнологичных методов лечения (в том числе контроль эффективности ФЗТ);
5. отсутствие возможности обеспечения ФЗТ в амбулаторных и стационарозамещающих условиях;
6. необходимость проведения различных видов экспертиз или обследования в медицинской организации при невозможности проведения их в амбулаторных условиях, требующих динамического наблюдения.

### **6.2 Показания для неотложной/экстренной госпитализации**

1. острые угрожающие для жизни и развития осложнений состояния, требующие неотложного лечения, в том числе интенсивной терапии, а также круглосуточного медицинского наблюдения и проведения специальных видов обследования и лечения.

### **6.3 Показания к выписке пациента из стационара**

1. отсутствие угрозы для жизни пациента и угрозы развития осложнений, требующих неотложного лечения при завершение диагностических мероприятий.
2. стабилизация состояния и основных клинико-лабораторных показателей патологического процесса, отсутствие необходимости в продолжительном медицинском наблюдении (дневное или круглосуточное пребывание);
3. выполнен план обследования и лечения пациента, даны рекомендации по дальнейшему наблюдению и лечению;
4. необходимость перевода пациента в другое медицинское учреждение или учреждение социального обеспечения.

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

### **7.1 Исходы и прогноз**

Прогноз при БНП типа А, В, А/В зависит от выраженности клинических проявлений. Назначение патогенетической терапии на ранних стадиях заболевания определяет благоприятный прогноз и улучшает качество жизни детей с БНП, предотвращая их инвалидизацию. При БНП типа А прогноз неблагоприятный: летальный исход наступает в возрасте трех-четырёх лет, нередко — на первом году жизни [33].

## **Критерии оценки качества медицинской помощи**

Организационно-технические условия оказания медицинской помощи

<b>Вид медицинской помощи</b>	Специализированная медицинская помощь
<b>Условия оказания медицинской помощи</b>	Стационарно / в дневном стационаре
<b>Форма оказания медицинской помощи</b>	Плановая

## **Критерии качества оказания медицинской помощи**

<b>№</b>	<b>Критерий</b>	<b>Оценка выполнения</b>
1.	Выполнено определение активности кислой сфингомиелиназы в пятнах высушенной крови или лейкоцитах периферической крови всем пациентам с клиническими проявлениями БНП типа А, В, А/В	Да/нет

2.	Проведено определение вариантов генов в образце биологического материала другом или неуточненном, неклассифицированные в других рубриках, методом таргетного высокопроизводительного секвенирования и/или методом высокопроизводительного секвенирования (выявление биаллельных патогенных вариантов гена <i>SMPD1</i> ) всем пациентам с клиническими проявлениями БНП типа А, В, А/В и/или сниженной активностью фермента кислой сфингомиелиназы в крови при постановке диагноза	Да/нет
3.	Выполнено назначение ферментной заместительной терапии препаратом А16АВ25 Олипудаз альфа пожизненно пациентам с подтвержденным диагнозом дефицита кислой сфингомиелиназы типа А/В или В (болезни Ниманна-Пика типа А/В или В), у которых имеются клинически значимые проявления заболевания, не относящиеся к центральной нервной системе.	Да/нет
4.	Проведена магнитно-резонансная томография органов брюшной полости и/или ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)	Да/нет
5.	Проведен общий (клинический) анализ крови развернутый (исследование уровня общего гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в крови, дифференцированный подсчет лейкоцитов (лейкоцитарная формула), определение среднего содержания (МСН) и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах (МСНС), исследование скорости оседания эритроцитов)	Да/нет

### Список литературы

- [1] M. M. McGovern, R. Avetisyan, B.-J. Sanson, and O. Lidove, "Disease manifestations and burden of illness in patients with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD)," *Orphanet J Rare Dis*, vol. 12, no. 1, p. 41, Dec. 2017, doi: 10.1186/s13023-017-0572-x.
- [2] M. P. Wasserstein and E. H. Schuchman, *Acid Sphingomyelinase Deficiency*. 1993.
- [3] Кузенкова Л. М. и др., "100 лет болезни Ниманна-Пика: что нового?" *Эффективная фармакотерапия*, no. 3, pp. 10–15, 2015.
- [4] Geberhiwot T, Wasserstein M, Wanninayake S, et al. Consensus clinical management guidelines for acid sphingomyelinase deficiency (Niemann-Pick disease types A, B and A/B). *Orphanet J Rare Dis*. 2023;18(1):85. Published 2023 Apr 17. doi:10.1186/s13023-023-02686-6.
- [5] C. Pinto, D. Sousa, V. Ghilas, A. Dardis, M. Scarpa, and M. Macedo, "Acid Sphingomyelinase Deficiency: A Clinical and Immunological Perspective," *Int J Mol Sci*, vol. 22, no. 23, p. 12870, Nov. 2021, doi: 10.3390/ijms222312870.
- [6] X. Sagaert, T. Tousseyn, G. De Hertogh, and K. Geboes, "Macrophage-related diseases of the gut: a pathologist's perspective," *Virchows Archiv*, vol. 460, no. 6, pp. 555–567, Jun. 2012, doi: 10.1007/s00428-012-1244-9.
- [7] P. D. Stenson *et al.*, "The Human Gene Mutation Database (HGMD®): optimizing its use in a clinical diagnostic or research setting," *Hum Genet*, vol. 139, no. 10, pp. 1197–1207, Oct. 2020, doi: 10.1007/s00439-020-02199-3.
- [8] M. J. Landrum *et al.*, "ClinVar: public archive of relationships among sequence variation and human phenotype.," *Nucleic Acids Res*, vol. 42, no. Database issue, pp. D980-5, Jan. 2014, doi: 10.1093/nar/gkt1113.
- [9] E. H. Schuchman, "The pathogenesis and treatment of acid sphingomyelinase-deficient Niemann-Pick disease," *J Inherit Metab Dis*, vol. 30, no. 5, pp. 654–663, Oct. 2007, doi: 10.1007/s10545-007-0632-9.

- [10] E. H. Schuchman and S. R. Miranda, “Niemann-Pick disease: mutation update, genotype/phenotype correlations, and prospects for genetic testing.,” *Genet Test*, vol. 1, no. 1, pp. 13–9, 1997, doi: 10.1089/gte.1997.1.13.
- [11] “<https://www.orpha.net/en/disease/detail/618899>.”
- [12] C. E. M. Hollak *et al.*, “Acid sphingomyelinase (Asm) deficiency patients in The Netherlands and Belgium: disease spectrum and natural course in attenuated patients.,” *Mol Genet Metab*, vol. 107, no. 3, pp. 526–33, Nov. 2012, doi: 10.1016/j.ymgme.2012.06.015.
- [13] M. M. McGovern, A. Aron, S. E. Brodie, R. J. Desnick, and M. P. Wasserstein, “Natural history of Type A Niemann-Pick disease: possible endpoints for therapeutic trials.,” *Neurology*, vol. 66, no. 2, pp. 228–32, Jan. 2006, doi: 10.1212/01.wnl.0000194208.08904.0c.
- [14] Захарова Е.Ю., Петрухин А.С., Михайлова С.В., *Нейрометаболические заболевания у детей и подростков. Диагностика и подходы к лечению*. М.: Литтерра, 2011.
- [15] H. Pavlů-Pereira *et al.*, “Acid sphingomyelinase deficiency. Phenotype variability with prevalence of intermediate phenotype in a series of twenty-five Czech and Slovak patients. A multi-approach study.,” *J Inherit Metab Dis*, vol. 28, no. 2, pp. 203–27, 2005, doi: 10.1007/s10545-005-5671-5.
- [16] M. P. Wasserstein, A. Aron, S. E. Brodie, C. Simonaro, R. J. Desnick, and M. M. McGovern, “Acid sphingomyelinase deficiency: prevalence and characterization of an intermediate phenotype of Niemann-Pick disease.,” *J Pediatr*, vol. 149, no. 4, pp. 554–9, Oct. 2006, doi: 10.1016/j.jpeds.2006.06.034.
- [17] M. M. McGovern *et al.*, “Consensus recommendation for a diagnostic guideline for acid sphingomyelinase deficiency.,” *Genet Med*, vol. 19, no. 9, pp. 967–974, Sep. 2017, doi: 10.1038/gim.2017.7.
- [18] C. S. Elbin *et al.*, “The effect of preparation, storage and shipping of dried blood spots on the activity of five lysosomal enzymes.,” *Clin Chim Acta*, vol. 412, no. 13–14, pp. 1207–12, Jun. 2011, doi: 10.1016/j.cca.2011.03.012.
- [19] Z. Dastani, I. L. Ruel, J. C. Engert, J. Genest, and M. Marcil, “Sphingomyelin phosphodiesterase-1 (SMPD1) coding variants do not contribute to low levels of high-density lipoprotein cholesterol,” *BMC Med Genet*, vol. 8, no. 1, p. 79, Dec. 2007, doi: 10.1186/1471-2350-8-79.
- [20] M. P. Wasserstein *et al.*, “The natural history of type B Niemann-Pick disease: results from a 10-year longitudinal study.,” *Pediatrics*, vol. 114, no. 6, pp. e672–7, Dec. 2004, doi: 10.1542/peds.2004-0887.
- [21] H. Ishii *et al.*, “Acid sphingomyelinase deficiency: cardiac dysfunction and characteristic findings of the coronary arteries.,” *J Inherit Metab Dis*, vol. 29, no. 1, pp. 232–4, Feb. 2006, doi: 10.1007/s10545-006-0226-y.
- [22] M. M. McGovern *et al.*, “Lipid abnormalities in children with types A and B Niemann Pick disease.,” *J Pediatr*, vol. 145, no. 1, pp. 77–81, Jul. 2004, doi: 10.1016/j.jpeds.2004.02.048.
- [23] M. P. Wasserstein *et al.*, “Successful within-patient dose escalation of olipudase alfa in acid sphingomyelinase deficiency.,” *Mol Genet Metab*, vol. 116, no. 1–2, pp. 88–97, 2015, doi: 10.1016/j.ymgme.2015.05.013.
- [24] D. S. Mendelson *et al.*, “Type B Niemann-Pick disease: findings at chest radiography, thin-section CT, and pulmonary function testing.,” *Radiology*, vol. 238, no. 1, pp. 339–45, Jan. 2006, doi: 10.1148/radiol.2381041696.
- [25] A. G. Nicholson *et al.*, “Pulmonary involvement by Niemann-Pick disease. A report of six cases.,” *Histopathology*, vol. 48, no. 5, pp. 596–603, Apr. 2006, doi: 10.1111/j.1365-2559.2006.02355.x.
- [26] M. M. McGovern, N. Lippa, E. Bagiella, E. H. Schuchman, R. J. Desnick, and M. P. Wasserstein, “Morbidity and mortality in type B Niemann-Pick disease.,” *Genet Med*, vol. 15, no. 8, pp. 618–23, Aug. 2013, doi: 10.1038/gim.2013.4.
- [27] Wasserstein M, Lachmann R, Hollak C, et al. A randomized, placebo-controlled clinical trial evaluating olipudase alfa enzyme replacement therapy for chronic acid sphingomyelinase

- deficiency (ASMD) in adults: One-year results. *Genet Med.* 2022;24(7):1425-1436. doi:10.1016/j.gim.2022.03.021
- [28] M. M. McGovern *et al.*, “Novel first-dose adverse drug reactions during a phase I trial of olipudase alfa (recombinant human acid sphingomyelinase) in adults with Niemann-Pick disease type B (acid sphingomyelinase deficiency).” *Genet Med*, vol. 18, no. 1, pp. 34–40, Jan. 2016, doi: 10.1038/gim.2015.24.
- [29] S. J. Keam, “Olipudase Alfa: First Approval,” *Drugs*, vol. 82, no. 8, pp. 941–947, Jun. 2022, doi: 10.1007/s40265-022-01727-x.
- [30] Diaz GA, Giugliani R, Guffon N, et al. Long-term safety and clinical outcomes of olipudase alfa enzyme replacement therapy in pediatric patients with acid sphingomyelinase deficiency: two-year results [published correction appears in *Orphanet J Rare Dis.* 2023 Mar 14;18(1):55. doi: 10.1186/s13023-023-02647-z]. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):437. Published 2022 Dec 14. doi:10.1186/s13023-022-02587-0
- [31] M. P. Wasserstein *et al.*, “Olipudase alfa for treatment of acid sphingomyelinase deficiency (ASMD): safety and efficacy in adults treated for 30 months,” *J Inherit Metab Dis*, vol. 41, no. 5, pp. 829–838, Sep. 2018, doi: 10.1007/s10545-017-0123-6.
- [32] G. A. Diaz *et al.*, “One-year results of a clinical trial of olipudase alfa enzyme replacement therapy in pediatric patients with acid sphingomyelinase deficiency,” *Genetics in Medicine*, vol. 23, no. 8, pp. 1543–1550, Aug. 2021, doi: 10.1038/s41436-021-01156-3.
- [33] E. H. Schuchman and R. J. Desnick, “Types A and B Niemann-Pick disease,” *Mol Genet Metab*, vol. 120, no. 1–2, pp. 27–33, Jan. 2017, doi: 10.1016/j.ymgme.2016.12.008.
- [34] Wasserstein, Melissa *et al.* “Skeletal manifestations in pediatric and adult patients with Niemann Pick disease type B.” *Journal of inherited metabolic disease* vol. 36,1 (2013): 123-7. doi:10.1007/s10545-012-9503-0.
- [35] Volders, P *et al.* “Niemann-Pick disease type B: an unusual clinical presentation with multiple vertebral fractures.” *American journal of medical genetics* vol. 109,1 (2002): 42-51. doi:10.1002/ajmg.10278.
- [36] M.M. McGovern, N. Lippa, E. Bagiella, E.N. Schuchman, R.J. Desnick, M.P. Wasserstein. Morbidity and mortality in type B Niemann-Pick disease. *Genet Med.* 2013 Aug;15(8):618-23. doi: 10.1038/gim.2013.4.
- [37] M.M. McGovern, M.P. Wasserstein, R. Giugliani, B. Bembi, M.T. Vanier, E. Mengel, S.E. Brodie, D. Mendelson, G. Skloot, R.J. Desnick, N. Kuriyama, G.F. Cox. A prospective, cross-sectional survey study of the natural history of Niemann–Pick disease type B. *Pediatrics.* 2008;122(2):e341–9.
- [38] Eyasu Wakjira Korsu, Samuel Sisay Hailu, Hewan Asfaw *et al.* Niemann-pick disease with visceral and pulmonary involvement in a resource limited setting: A rare case report, *Radiology Case Reports*, Volume 20, Issue 3, 2025, Pages 1456-1460, ISSN 1930-0433, <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2024.11.021>.
- [39] A Case Report on Niemann-Pick Disease Type A: Clinical Features and Management  
By Docquity May 30, 2024
- [40] Gopalaswamy V, Madhyastha SP, Acharya R, Manohar C. Portal hypertension: not a common Niemann. *BMJ Case Rep.* 2019 Dec 5;12(12):e232660. doi: 10.1136/bcr-2019-232660. PMID: 31811098; PMCID: PMC6904207.
- [41] Virmani S., Papafragakis H., Martin P. A Case of Portal Hypertension in Niemann-Pick Disease: 827. *American Journal of Gastroenterology* 105():p S300, October 2010.
- [42] Wasserstein M, Dionisi-Vici C, Giugliani R. *et al.* Recommendations for clinical monitoring of patients with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD). *Mol Genet Metab.* 2019 Feb;126(2):98-105. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.11.014. Epub 2018 Nov 29. PMID: 30514648; PMCID: PMC7249497.

## **Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций**

1. **Анисимова Инга Вадимовна** — к.м.н., врач-генетик ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», член Ассоциации медицинских генетиков
2. **Байдакова Галина Викторовна** — к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории наследственных болезней обмена ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова", член Российского общества медицинских генетиков
3. **Баранов Александр Александрович** — академик РАН, профессор, д.м.н.; почетный президент Союза педиатров России, советник руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии КИДЗ им.Н.Ф.Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), главный внештатный специалист педиатр Минздрава России
4. **Вашакмадзе Нато Джумберовна** — д.м.н., руководитель отдела орфанных болезней и профилактики инвалидизирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», профессор кафедры факультетской педиатрии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), член Союза педиатров России
5. **Гундобина Ольга Станиславовна** — к.м.н., врач-гастроэнтеролог, в.н.с. отдела орфанных болезней и профилактики инвалидизирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», член Союза педиатров России
6. **Добрынина Елена Андреевна** — к.м.н., член Союза педиатров России
7. 9. **Журкова Наталия Вячеславовна** - к.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №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. **Кайтукова Елена Владимировна** — к.м.н., заместитель руководителя по медицинской деятельности - руководитель консультативно-диагностического центра для детей, врач-

- гастроэнтеролог, в.н.с. отдела орфанных болезней и профилактики инвалидизирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», доцент кафедры факультетской педиатрии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), член Союза педиатров России
10. **Комарова Елена Владимировна** — д.м.н., заместитель руководителя по экспертизе инновационных методов лечения и реабилитации, врач-гастроэнтеролог, гл.н.с. отдела орфанных болезней и профилактики инвалидизирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», профессор кафедры факультетской педиатрии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), член Союза педиатров России
11. **Куцев Сергей Иванович** — академик РАН, д.м.н., директор ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П.Бочкова», главный внештатный специалист по медицинской генетике Минздрава России, президент Ассоциации медицинских генетиков России
12. **Лаврова Алла Евгеньевна** — д.м.н., врач высшей квалификационной категории по специальности “Педиатрия”, и.о. руководителя института педиатрии Университетская клиника ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ, заведующий 2-м педиатрическим отделением с медицинской реабилитацией ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ
13. **Лайшева Ольга Арленовна**— д.м.н., профессор, руководитель Центра медицинской реабилитации Российской детской клинической больницы — филиала РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, врач высшей категории
14. **Михайлова Светлана Витальевна** — д.м.н., заведующая отделением ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова ОСП «Российская Детская Клиническая Больница» Минздрава России
15. **Мовсисян Гоар Борисовна** — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории редких наследственных болезней у детей Медико-генетического центра, врач-педиатр, гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения ФГАУ "Научный медицинский исследовательский центр здоровья детей" Минздрава России
16. **Назаренко Людмила Павловна** — профессор, д.м.н., заместитель директора по научной и лечебной работе, руководитель лаборатории наследственной патологии НИИ медицинской генетики, Томского НИМЦ РАН, член Ассоциации медицинских генетиков

17. **Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна** — академик РАН, профессор, д.м.н., президент Союза педиатров России; паст-президент ЕРА/UNEPSA; руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», заведующая кафедрой факультетской педиатрии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России
18. **Николаева Екатерина Александровна** — д.м.н., профессор, заведующая отделом клинической генетики НИКИ педиатрии имени акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, член Российского общества медицинских генетиков
19. **Первунина Татьяна Михайловна** — к.м.н., Директор Института перинатологии и педиатрии, ФГБУ НМИЦ им В.А. Алмазова Минздрава России
20. **Потапов Александр Сергеевич** — д.м.н., профессор, начальник центра воспалительных заболеваний кишечника у детей, заведующий гастроэнтерологическим отделением ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет), член Союза педиатров России, член Европейского общества педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и питания, национальный представитель от России в Европейской организации по изучению болезни Крона и язвенного колита
21. **Пушков Александр Алексеевич** — к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и медицинской геномики ФГАУ "Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей" Минздрава России, член Ассоциации медицинских генетиков (участие в исходной версии документа)
22. **Репина Светлана Афанасьевна** — к.м.н., врач-генетик ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», член Российского общества медицинских генетиков, член Ассоциации медицинских генетиков
23. **Савостьянов Кирилл Викторович** — д.б.н., начальник Центра фундаментальных исследований в педиатрии ФГАУ "Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей" Минздрава России, член Ассоциации медицинских генетиков (участие в исходной версии документа)
24. **Селимзянова Лилия Робертовна** — к.м.н., заведующая отделом стандартизации и изучения основ доказательной медицины НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №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 Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), член Союза педиатров России
25. **Смирнова Ольга Яковлевна** — врач-генетик медико-генетического отделения Московского областного НИИ акушерства и гинекологии имени академика В.И.Краснопольского ГБУЗ МОНИАГ, член Союза педиатров России, член Ассоциации медицинских генетиков
26. **Сметанина Наталия Сергеевна** — д.м.н., профессор, заместитель директора Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий, ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, член Национального гематологического общества
27. **Строкова Татьяна Викторовна** — д.м.н., профессор РАН, заведующий отделением педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии Клиники ФГБУН "ФИЦ питания и биотехнологии", заведующий кафедрой гастроэнтерологии и диетологии ФДПО ИНОПР ФГАОУ ВО РНИМУ им Н.И. Пирогова Минздрава России "
28. **Субботин Дмитрий Михайлович** — врач-генетик ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», член Ассоциации медицинских генетиков
29. **Сурков Андрей Николаевич** — д.м.н., профессор РАН, 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 №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», профессор кафедры факультетской педиатрии Института материнства и детства ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), член Союза педиатров России
30. **Федосеев 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 №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», доцент кафедры факультетской педиатрии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), член Союза педиатров России

Представители общественных организаций:

Погосян Нелли Сергеевна — Всероссийское общество орфанных заболеваний

Глушкова Софья Александровна — Всероссийское общество орфанных заболеваний

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

## Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

### Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- врачи-генетики;
- врачи-педиатры;
- врачи общей практики (семейные врачи);
- врачи-гастроэнтерологи;
- врачи-детские онкологи-гематологи;
- врачи-гематологи;
- врачи-пульмонологи;
- врачи-детские хирурги;
- врачи-травматологи-ортопеды;
- врачи-неврологи;
- врачи-офтальмологи;
- врачи-эндокринологи;
- медицинские психологи;
- студенты медицинских ВУЗов, ординаторы, аспиранты.

**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 мета-анализа
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 мета-анализа
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, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
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, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	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)
С	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 утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

**Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата**

1. Приказ Минздравсоцразвития России от 16.04.2012 N 366н (ред. от 21.02.2020) "Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи"
2. Приказ Минздрава России от 21.04.2022 N 274н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и (или) наследственными заболеваниями"
3. Государственный реестр лекарственных средств: <https://grls.rosminzdrav.ru>

**Основные нормативно-правовые акты, регулирующие оказание паллиативной медицинской помощи**

1. Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ (ред. от 25.12.2023) "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации"
2. Приказ Минздрава России N 345н, Минтруда России N 372н от 31.05.2019 "Об утверждении Положения об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья"
3. Приказ Минздрава России от 31.05.2019 N 348н (ред. от 02.11.2020) "Об утверждении перечня медицинских изделий, предназначенных для поддержания функций органов и систем организма человека, предоставляемых для использования на дому"
4. Приказ Минздрава России от 10.07.2019 N 505н "Об утверждении Порядка передачи от медицинской организации пациенту (его законному представителю) медицинских изделий, предназначенных для поддержания функций органов и систем организма человека, для использования на дому при оказании паллиативной медицинской помощи"

**Прочие нормативно-правовые документы, с учетом которых разработаны клинические рекомендации:**

1. Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ (ред. от 25.12.2023) "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации";
2. Международная классификация болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье (МКБ – 10);
3. Приказ Минздрава России от 02.05.2023 N 205н (ред. от 04.12.2023) "Об утверждении Номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников";
4. Приказ Минздрава России от 28.02.2019 N 103н (ред. от 23.06.2020) "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"
5. Приказ Минздрава России от 13.10.2017 N 804н (ред. от 24.09.2020, с изм. от 26.10.2022) "Об утверждении номенклатуры медицинских услуг"

**Приложение А3.2 Минимальный клинический протокол для первоначальной оценки первичного неврологического поражения при дефиците кислой сфингомиелиназы (болезни Ниманна-Пика типа А, В, А/В).**

<b>Клиническое обследование</b>
Неврологический осмотр
Осмотр движений глаз, предпочтительно у врача-офтальмолога или врача-невролога. Как минимум, у постели больного необходимо вызвать повторяющиеся горизонтальные саккады максимальной амплитуды и сравнить их со здоровым субъектом. Желательно добавить объективное измерение (например, электроокулографию, связанную с постоянным током), так как только клиническое обследование часто пропускает замедленные саккады или паралич взора
Дополнительное офтальмологическое исследование, включая прямую офтальмоскопию.
Измерение периферического слуха (электроакустическая эмиссия у маленьких детей, тональная аудиометрия у пожилых пациентов).
<b>Визуализация мозга</b>
Предпочтительно с помощью МРТ или, если МРТ недоступна, с помощью КТ. У очень больных детей следует учитывать риски анестезии и откладывать сканирование до тех пор,

пока состояние ребенка не станет клинически стабильным.

### **нейрофизиология**

ЭЭГ

### **нейропсихометрия**

Соответствующее возрасту тестирование должно оцениваться медицинским психологом с соответствующей квалификацией. Возможно целесообразно отложить тестирование, особенно у маленьких детей, до тех пор, пока общее состояние здоровья пациента не улучшится в достаточной степени, чтобы можно было проводить значимые измерения. Следует использовать общедоступные протоколы/ шкалы. Может потребоваться специальное тестирование (например, речи и языка, памяти, зрительно-пространственных навыков и т.д.). Такое тестирование должно быть адаптировано к потребностям конкретного ребенка.

### **Другое тестирование**

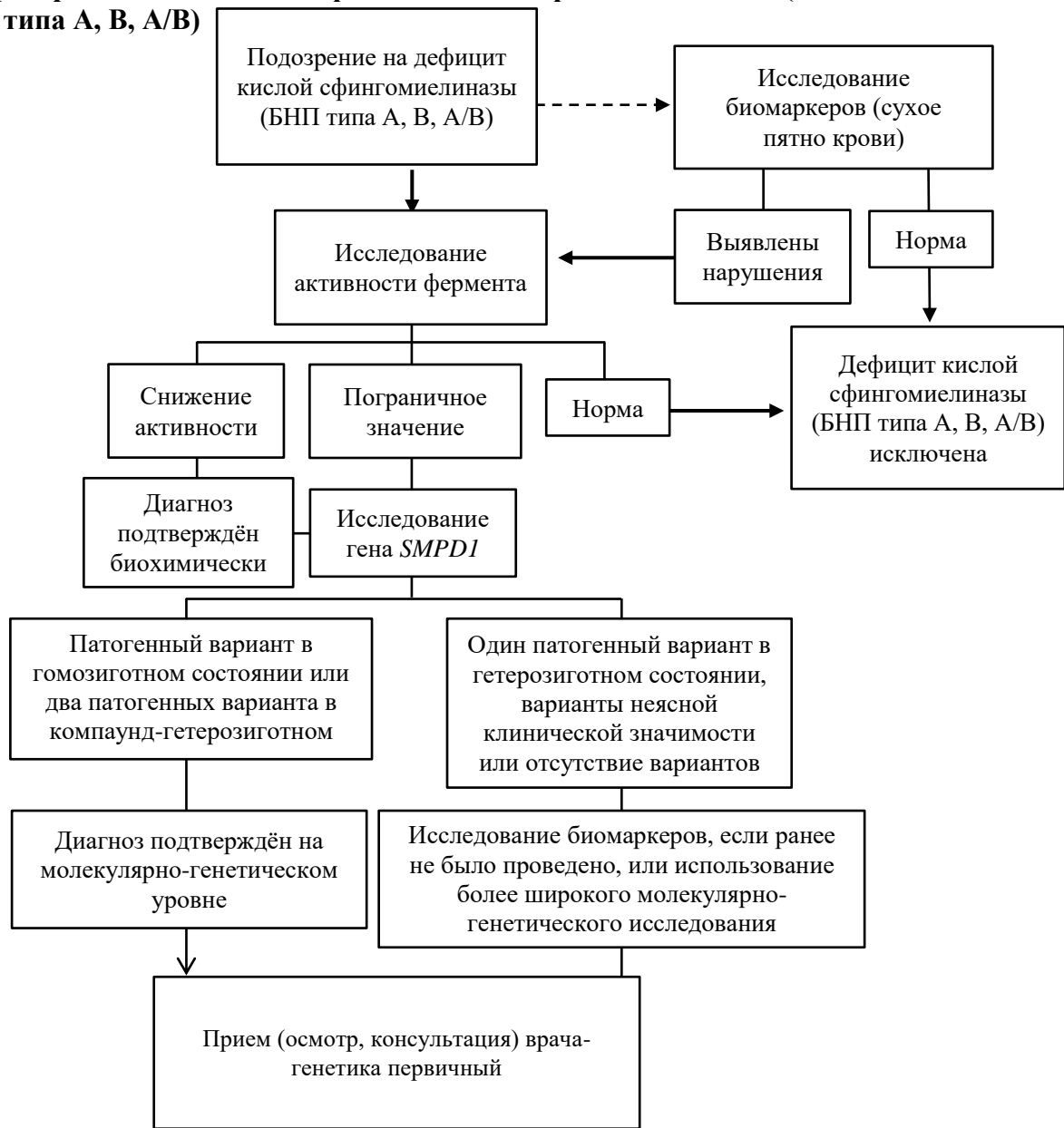
объективное измерение движения глаз (например, электроокулографию, связанную с постоянным током), поскольку только клиническое обследование часто пропускает замедленные саккады или паралич взора.

Измерение периферического слуха (электроакустическая слуха у маленьких детей, тональная аудиометрия у детей старшего возраста).

МРТ — магнитно-резонансная томография, КТ — компьютерная томография, ЭЭГ — электроэнцефалография

## Приложение Б. Алгоритмы действий врача

### Алгоритм лабораторной диагностики дефицита кислой сфингомиелиназы (болезни Ниманна-Пика типа А, В, А/В)



## Приложение В. Информация для пациентов

### Что такое болезнь Ниманна-Пика типа А, В, А/В?

На данный момент известно более 50 лизосомных болезней накопления, одной из которых является болезнь Ниманна-Пика. Болезнь Ниманна-Пика типа А, В, А/В (дефицит кислой сфингомиелиназы) — редкое наследственное нарушение обмена веществ из группы сфинголипидозов. Причиной заболевания является снижение активности фермента кислой сфингомиелиназы, который помогает расщеплять жиры в организме. Это приводит к их накоплению, что вредит различным органам, особенно печени и мозгу. В зависимости от тяжести симптомов и возраста проявления выделяют три типа: болезнь Ниманна-Пика А, В и А/В.

Дефицит кислой сфингомиелиназы — очень редкое заболевание, частота которого в мире оценивается примерно 1:100 000 - 1 000 000 новорожденных. В некоторых этнических группах (например, среди евреев-ашкенази) заболевание встречается чаще.

### Как проявляется болезнь Ниманна-Пика типа А, В, А/В?

Болезнь Ниманна-Пика типа А — самая тяжелая форма болезни. Симптомы проявляются уже в младенчестве, обычно в течение первых месяцев жизни. Дети с этим типом болезни имеют серьезные нарушения психического и моторного развития, у них могут быть проблемы с питанием, нарушения работы печени и значительное увеличение размера печени и селезенки. К сожалению, тип А часто приводит к ранней смертности, обычно в возрасте до 3 лет.

Болезнь Ниманна-Пика типа В протекает более мягко и обычно не влияет на нервную систему. У пациентов с этим типом могут наблюдаться увеличение печени и селезенки, проблемы с легкими и, иногда, задержка роста. Симптомы могут варьироваться от легких до умеренных, и многие люди с типом В имеют обычную продолжительность жизни.

Болезнь Ниманна-Пика типа А/В — промежуточная форма, где наблюдаются как неврологические, так и системные проявления заболевания. Симптомы могут включать нарушения со стороны нервной системы (атаксия, полинейропатия), а также те же признаки, что и при типе В, включая увеличение печени и селезенки.

У детей часто наблюдается раздражительность, нарушения сна, бессонница, продолжительный плач, рвота. Болезнь оказывает негативное влияние на самих пациентов и на лица, осуществляющие уход за ним. Это связано с физическим, психоэмоциональным состоянием, а также социальной изоляцией.

### **Как устанавливают диагноз болезнь Ниманна-Пика типа А, В, А/В?**

"Золотым стандартом" современной диагностики болезни Ниманна-Пика являются биохимические методы. Для подтверждения диагноза проводят определение активности кислой сфингомиелиназы в сухих пятнах крови или в лейкоцитах периферической крови. Также одновременно измеряют уровень лизосфингомиелина (Lyso-SM) и лизосфингомиелином-509 (Lyso-SM509), которые тоже являются специфичными маркерами этого заболевания.

В дополнение к ферментативному анализу, важную роль играет молекулярно-генетический анализ на выявление биаллельных патогенных вариантов в гене *SMPD1*, который кодирует кислую сфингомиелиназу. Это позволяет не только подтвердить диагноз, но и в некоторых случаях определить конкретный тип болезни (А, В или А/В), что важно для прогнозирования течения заболевания и планирования лечения.

Комплексное исследование для пренатальной диагностики нарушений развития ребенка (пренатальная диагностика) проводится на 9-11 неделях беременности. В материале, который называется ворсины хориона (то, из чего в последующем формируется плацента) проводят тестирование для выявления патогенных в гене. На основании проведенного анализа делают вывод болен плод или здоров, и семья принимает решение относительно данной беременности. Современные технологии позволяют проводить и преимплантационное генетическое тестирование (преимплантационную диагностику). Оплодотворение проводится в пробирке, затем отбирают только те оплодотворенные эмбрионы на стадии нескольких бластомеров, в которых нет семейной мутации и их имплантируют в организм матери. При данной процедуре есть свои риски, которые может разъяснить врач-генетик.

### **Как наследуется болезнь Ниманна-Пика типа А, В, А/В?**

Ген *SMPD1*, кодирующий кислую сфингомиелиназу, локализован в хромосомной области 11p15.1-p15.4. У пациентов присутствуют изменения в данном гене — «патогенные варианты».

Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Это значит, что болезнь проявляется только в том случае, если оба родителя являются носителями болезни («патогенного варианта») и, хотя сами не болеют, но каждый передает ребенку измененный ген. Большинство семей, где есть ребенок с этим заболеванием, не сталкивались раньше с подобной проблемой. Риск повторного рождения ребенка с дефицитом кислой сфингомиелиназы в семье, где уже есть дети с этим заболеванием, составляет 25% для каждой беременности.

В одной семье заболевание не всегда протекает полностью одинаково и первые симптомы могут появляться в разном возрасте. У братьев и сестёр пациента может быть дефицитом кислой сфингомиелиназы, даже если у них на момент диагностики не было симптомов заболевания. В данном случае необходимо провести диагностику, чтобы как можно раньше начать терапию и избежать осложнений. Также они могут быть носителями, как их родители. Что касается других членов семьи, то им важно сообщить, что они могут быть носителями. Это значит, что и у них есть риск рождения ребенка с этим заболеванием.

Все семьи с этим заболеванием должны обязательно пройти медико-генетическое консультирование и получить полную информацию от врача-генетика о риске повторного проявления заболевания в семье, обсудить со специалистом все вопросы, связанные с наследованием заболевания. Лечащие врачи не всегда имеют возможность поговорить с семьей и рассказать о рисках и возможностях, которые может предоставить современная генетика. У врача-генетика можно узнать риск рождения больного ребенка в данной семье, обследовать родственников, если это необходимо, обсудить комплексное исследование для пренатальной диагностики нарушений развития ребенка (пренатальную диагностику) и преимплантационное генетическое тестирование (преимплантационную диагностику). В России медико-генетические консультации работают в каждом регионе.

Для проведения комплексного исследования для пренатальной диагностики нарушений развития ребенка (пренатальной диагностики) и преимплантационного генетического тестирования (преимплантационной диагностики) паре предварительно необходимо пройти обследование на носительство патогенных вариантов в гене *SMPD1*, вызывающих данное заболевание, обратившись в специализированные диагностические лаборатории и медицинские центры.

### **Как лечат болезнь Ниманна-Пика типа А, В, А/В?**

Лечение проявлений дефицита кислой сфингомиелиназы, не относящихся к центральной нервной системе заключается в назначении пожизненной ферментной заместительной терапии (ФЗТ). Введение недостающего фермента позволяет улучшить состояние пациентов, в некоторых случаях добиться практически полного купирования основных клинических проявлений заболевания. ФЗТ показана для пациентов с подтвержденным диагнозом болезнью Ниманна-Пика типа В и болезнью Ниманна-Пика типа А/В, у которых имеются клинически значимые неврологические проявления заболевания. Важно как можно раньше начать ФЗТ, чтобы избежать тяжелых осложнений заболевания. Также, в зависимости от состояния пациента, проводится поддерживающая симптоматическая терапия.

В РФ зарегистрирован один препарат ФЗТ с доказанной эффективностью. Основными целями лечения являются:

- уменьшение спленомегалии и повышение уровня тромбоцитов;
- регресс патологических изменений поражённых органов и восстановление их функций;
- улучшение показателей физического развития;
- улучшение качества жизни пациентов.

### **Какой мониторинг необходим для пациентов с болезнью Ниманна-Пика типа А, В, А/В?**

Необходим мультидисциплинарный подход к наблюдению и лечению специалистами разных профилей для обеспечения комплексного подхода к терапии и своевременной её коррекции при необходимости. Для пациентов с болезнью Ниманна-Пика типа А, В, А/В необходимы регулярные обследования, включающие ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, проведение общего клинического и биохимического анализа крови. Необходимо попросить врача дать рекомендации по частоте проведения исследований.

### **Как могут помогать родные и близкие?**

Не забывайте — от семьи также зависит успех лечения. Нужно соблюдать рекомендации, не допускать больших перерывов в терапии, уделять внимание реабилитации и плановым обследованиям. Все члены семьи должны знать, что пациент нуждается в проведении ферментной заместительной терапии. Крайне важно чётко выполнять все назначения по приёму лекарственных препаратов, назначенных врачом.

Прогноз зависит от формы заболевания и терапии. При своевременном начале лечения при болезни Ниманна-Пика типа В и А/В типа прогноз, как правило благоприятный.

Важно не терять надежду и сохранять активный и разнообразный образ жизни на сколько это возможно.

### **Приложение Г1-Г2. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях**

Не применяются.