

Рабочая группа:

James E. Wraith¹, Matthias R. Baumgartner², Bruno Bembi³, Athanasios Covanis⁴, Thierry Levade⁵, Eugen Mengel⁶, Mercé Pineda⁷, Frédéric Sedel⁸, Meral Topçu⁹, Marie T. Vanier¹⁰, Hakan Widner¹¹, Frits A. Wijburg¹², Marc C. Patterson¹³

- ¹ Willink Biochemical Genetics Unit, Royal Manchester Children's Hospital, Manchester M27 4HA, UK: e-mail, ed.wraith@cmft.nhs.uk
- ² Division of Metabolism, University Children's Hospital, Steinwiesstrasse 75, Zurich 8032, Switzerland: e-mail, Matthias.Baumgartner@kispi.uzh.ch
- ³ Regional Coordinator Centre for rare diseases, Azienda Ospedaliera S. Maria della Misericordia, Udine, Italy: e-mail, bembi.bruno@aoud.sanita.fvg.it
- ⁴ The Children's Hospital Agia Sophia, Athens, Greece: e-mail, graaepil@otenet.gr
- ⁵ INSERM Unit 858, Toulouse 31432, France: e-mail, thierry.levade@inserm.fr
- ⁶ Villa Metabolica, University of Mainz, Mainz, Germany: e-mail, mengel@kinder.klinik.uni-mainz.de
- ⁷ Centre for Biomedical Research on Rare Diseases (CIBERER), Hospital Sant Joan de Déu, Passeig de Sant Jaon de Déu n° 2, Barcelona 8950, Spain: e-mail, pineda@hsjdbcn.org
- ⁸ Hôpital Pitié Salpêtrière, 47, Boulevard de l'hôpital, Paris 75651, Cedex 13, France: email, frederic.sedel@psl.aphp.fr
- ⁹ Department of Child Neurology, Hacettepe University Children's Hospital, Ankara 6100, Turkey: e-mail, mtopcu@hacettepe.edu.tr
- ¹⁰ INSERM Unit 820, 7 rue G. Paradin, Laennec Medical School, Lyon 69372, Cedex 08, France: e-mail, marie-t.vanier@inserm.fr
- ¹¹ Department of Neurology, Lund University Hospital, Lund, Sweden: e-mail, hakan.widner@skane.se
- ¹² Academic Medical Center, Meibergdreef 15, Amsterdam 1100 DD, The Netherlands: email, f.a.wijburg@amc.uva.nl
- ¹³ Department of Neurology Mayo Clinic, 200 First Street SW, Rochester, Minnesota 55905, USA: patterson.marc@mayo.edu

Рекомендации по диагностике и лечению болезни Ниманна-Пика типа С

Болезнь Ниманна-Пика типа С (НП-С) — нейродегенеративная болезнь с аутосомно-рецессивным типом наследования, заболеваемость которым составляет, по крайней мере, 1:150 000 живых новорожденных [1–5]. Этот показатель, скорее всего, занижен, а фактическая заболеваемость может достигать 1:120 000 живых новорожденных, если сопоставить число диагностированных случаев и число детей, родившихся за последние 20 лет (Vanier M. T., неопубликованные данные). НП-С характеризуется различными прогрессирующими и инвалидирующими неврологическими расстройствами, включая неповоротливость, атаксию конечностей и походки, дизартрию, дисфагию и ухудшение когнитивных функций (деменция) [1, 6–8]. В терминальной фазе заболевания пациенты прикованы к постели, получают питание через зонд и страдают деменцией [6, 7, 9]. Несмотря на относительно невысокую распространенность, НП-С пред-

ставляет собой значительное бремя (как с эмоциональной, так и экономической точки зрения) для пациентов, их близких и общества в целом.

В отличие от болезни Ниманна-Пика типов А и В, которые развиваются в результате первичной недостаточности кислой сфингомиелиназы, НП-С обусловлена мутациями генов *NPC1* и *NPC2* при отсутствии первичного дефекта катаболизирующих ферментов. Мутации гена *NPC1* определяются в 95% случаев, а мутации гена *NPC2* — примерно в 4%; у остальных пациентов диагноз устанавливают на основании биохимических данных, однако выявить мутацию не удастся [10–13]. На клеточном уровне эти мутации вызывают характерные нарушения транспорта холестерина, гликофинголипидов и сфингозина [14–21]. Нарушение функции продуктов *NPC1* и *NPC2* генов, которые принимают участие во внутриклеточном транспорте липидов [1, 14],

Recommendations for diagnostics and treatment of Niemann-Pick type C disease

приводит к их накоплению в лизосомах клеток различных тканей. В печени и селезенке увеличивается содержание неэстерифицированного холестерина, сфингомиелина, бис(моноацилглицеро)фосфата, гликосфинголипидов и сфингозина, а в ткани головного мозга — глюкозилацирамида, лактозилацирамида и GM2 и GM3 ганглиозидов [8, 19, 20, 22–24].

НП-С характеризуется исключительно неоднородной клинической картиной и различными неспецифическими симптомами, которые появляются и нарастают в различные сроки [6–8]. Это затрудняет диагностику и в некоторых случаях приводит к ошибочным заключениям. После выполнения различных скрининговых тестов, позволяющих дифференцировать НП-С от других неврологических заболеваний, для подтверждения диагноза необходимо провести специальные биохимические и молекулярно-генетические исследования [1, 2]. В связи с этим, для установления диагноза НП-С требуется время, а информацию об этом заболевании должны иметь представители многих дисциплин [8, 9, 25]. На протяжении первого десятилетия жизни у пациента чаще всего встречаются неврологические расстройства, хотя раннюю форму болезни обычно диагностируют на основании изолированных системных проявлений [26, 27]. Во многих случаях диагноз устанавливается в зрелом возрасте (иногда на седьмом десятилетии жизни) [8, 28–30]. Возраст, в котором появляются неврологические симптомы, оказывает выраженное влияние на прогрессирование болезни. Если симптомы наблюдаются в молодом возрасте, прогрессирование обычно происходит быстрее, а смерть наступает раньше [7, 28, 31].

До последнего времени не существовало средств, способных модифицировать течение НП-С. Лечение ограничивалось применением симптоматических средств, в частности уменьшающих неврологические проявления [9, 32]. В связи с этим, необходима разработка подходов к лечению, способных стабилизировать состояние пациентов и замедлить или остановить прогрессирование неврологических симптомов. Важным шагом в лечении НП-С стала разработка миглуста, эффективность которого установлена в доклинических исследованиях [33], проспективном клиническом исследовании [34–36] и ретроспективном когортном исследовании [31].

Редкость НП-С, выраженная неоднородность и неспецифичность клинических симптомов, трудности диагностики, в том числе технические, и отсутствие единого мнения по поводу лечения болезни создают серьезные проблемы при ведении таких пациентов. В большинстве стран больные НП-С находятся под наблюдением специализированных центров. Эффективному их лечению препятствует также отсутствие национальных или международных клинических рекомендаций.

Члены экспертного совета собрались в январе 2009 г., чтобы обсудить оптимальные подходы к лечению НП-С. В данном документе рассматриваются ключевые аспекты ведения детей, подростков и взрослых пациентов с НП-С и содержатся практические рекомендации по их лечению, принятые на конференции. Данные об эпидемиологии и лечении больных НП-С относительно немногочисленные, тем не менее эксперты попытались разработать рекомендации на основании опубликованных исследований.

ОБЩИЕ АСПЕКТЫ

Типы болезни и номенклатура

НП-С характеризуется нарушением транспорта липидов и отличается от типов А и В заболевания (НП-А и НП-В),

которые вызваны первичной недостаточностью кислой сфингомиелиназы. Причиной развития НП-С являются мутации одного из двух генов — *NPC1* или *NPC2*. Клинические проявления мутаций *NPC1* и *NPC2* не отличаются, а симптоматическое лечение идентичное. Иногда мутацию выявить не удастся. Ниже обсуждаются методы скрининга, диагностики и симптоматической терапии НП-С в целом. Если рассматриваются особенности ведения пациентов с мутациями *NPC1* и *NPC2*, то указываются подтипы 'NPC1' и 'NPC2'. Термин «болезнь Ниманна-Пика D типа» (НП-D), который применяли для обозначения формы заболевания, описанной в Новой Шотландии, использовать не следует. НП-D по биохимическим нарушениям и клиническим проявлениям не отличается от НП-С и связана с мутацией *NPC1* гена [8, 37].

Заболеваемость

НП-С — это спорадическое заболевание, встречающееся у представителей любых этнических групп. Выделены генетические варианты, характеризующиеся более высокой средней заболеваемостью [8, 38].

Прогноз

Практически все пациенты с НП-С умирают рано, хотя скорость прогрессирования заболевания и ожидаемая продолжительность жизни варьируются в широких пределах в зависимости от возраста, когда появляются неврологические симптомы. В очень редких случаях пациенты доживают до 60–70-летнего возраста. Описаны пациенты, у которых полностью отсутствовали неврологические расстройства. Возраст, в котором начинается заболевание, и прогноз оценивали на основании исследований, которые проводились в США и Европе [6, 7, 39].

Наблюдение в специализированных центрах

Пациенты с НП-С обращаются к врачам различных специальностей, включая неонатологов, семейных врачей, педиатров, пульмонологов, генетиков, гематологов, гастроэнтерологов, неврологов, терапевтов и психиатров. Если при скрининге заподозрен диагноз НП-С, пациента следует направить в региональный или национальный центр, занимающийся диагностикой и лечением лизосомных болезней накопления. Если пациенты не могут приехать в подобный центр, то необходимо проконсультироваться со специалистом.

Ассоциации пациентов и исследовательские фонды

Организации пациентов и исследовательские фонды обеспечивают поддержку пациентам и их близким и играют важную роль в распространении информации о заболевании. Важное значение для улучшения результатов лечения редких заболеваний, таких как НП-С, имеет развитие соответствующей инфраструктуры, включая создание национальных специализированных центров. Ниже перечислены организации, оказывающие помощь пациентам с НП-С в Европе:

Ассоциации пациентов

- Франция: Vaincre les Maladies Lysosomales; <http://www.vml-asso.org/>.
- Германия: Niemann-Pick Selbsthilfegruppe. V; <http://www.niemannpick.de/news.php>.
- Италия: Associazione Italiana Niemann-Pick Onlus; <http://www.niemannpick.org/>.
- Нидерланды: Volwassenen, Kinderen en Stofwisselingsziekten (VKS); <http://www.stofwisselingsziekten.nl/>.

- Испания: Fundacion Niemann-Pick de Espana; <http://www.fnp.es/>.
- Великобритания: Niemann-Pick disease group; <http://www.niemannpick.org.uk/>.

Исследовательский фонд

- European Study Group on Lysosomal Diseases (ESGLD); www.esglid.org.

СКРИНИНГ И ДИАГНОЗ

Характерные симптомы

НП-С — это заболевание нервной системы и внутренних органов, которое проявляется системными, неврологическими симптомами и психическими расстройствами.

Клинические фенотипы НП-С выделяют с учетом возраста, в котором начинается заболевание: пре- или перинатальный период [12, 26, 28, 40, 41], новорожденные [28, 39, 42], дети дошкольного возраста [7, 43–48] и подростки/взрослые [2, 6, 29, 30, 49, 50]. При естественном течении НП-С неврологические симптомы появляются в различном возрасте, а между возрастными категориями существует перекрест [6, 28, 39, 40, 44]. Основные симптомы НП-С перечислены ниже.

Системные проявления

НП-С — это важная причина холестатического заболевания печени со спленомегалией у новорожденных, а также изолированной спленомегалии или гепатоспленомегалии у детей. НП-С, развивающийся в пре- или перинатальном периоде, обычно диагностируют на основании системных проявлений, таких как анасарка плода, асцит, стойкий холестаз и холестатическая гепатопатия, которые могут быть изолированными [26].

У пациентов с НП-С, развившимся в старшем возрасте, гепатоспленомегалия обычно бессимптомная и часто остается нераспознанной. Размеры печени и селезенки нужно определить не только пальпаторно, но и с помощью ультразвукового исследования. При изучении анамнеза часто отмечается наличие увеличения печени или селезенки неясного генеза в детском возрасте. Инфильтрация легких пенистыми клетками в основном наблюдается у пациентов с НП-С, развившимся в раннем возрасте.

Офтальмологические проявления

Изменения пигментации сетчатки, которые характерны для некоторых лизосомальных болезней накопления, не встречаются у пациентов с НП-С. В частности, при этом типе заболевания не выявляли вишнево-красные пятна в области макулы, наблюдающиеся при НП-А и НП-В. Самым ранним неврологическим симптомом при НП-С часто оказываются саккадические движения глаз. У большинства пациентов отмечаются движения глазного яблока в вертикальной плоскости, поэтому им становится трудно смотреть вверх или вниз (а в конечном итоге — и вверх, и вниз). В дальнейшем нарушаются движения глазных яблок в горизонтальной плоскости, а затем развивается надъядерный паралич взора. При этом ухудшается способность пациента читать и следить за движущимися объектами [51, 52]. **Паралич взора вверх — это характерный симптом НП-С.** Нарушения движений глазных яблок чаще всего встречаются, когда заболевание развивается в детском и старшем возрасте.

Нейропсихические расстройства

Нейропсихические расстройства обычно развиваются в детском и старшем возрасте. У детей в возрасте 6–15 лет часто затруднена учеба в школе и/или возникают нарушения поведения. Если заболевание начинается

в более старшем возрасте, то наблюдаются прогрессирующие нейропсихические проявления, которые варьируются в широких пределах [8, 29, 30]. Такие пациенты обычно испытывают проблемы в обучении или профессиональной деятельности.

Характерно прогрессирующее ухудшение когнитивной функции — от скрытых нарушений, которые могут быть выявлены только с помощью специальных психометрических проб, до выраженной деменции, которая в конечном итоге приводит к апатии и мутизму.

Психоз — чаще это проявление поздних форм болезни. Если неврологические симптомы отсутствуют или не распознаются, то может быть установлен неправильный диагноз шизофрении или других форм психозов [53]. Другие распространенные психические симптомы включают в себя агитацию, гиперактивность, расстройства сна, биполярное расстройство или депрессию. Хотя по отдельности эти симптомы мало специфичны, в сочетании с ухудшением когнитивных функций, зрительными галлюцинациями, нарастанием проявлений под влиянием нейролептиков или кататонией они указывают на органическое заболевание.

Первичное обследование (скрининг)

Цель скрининга — дифференцировать НП-С от других лизосомальных болезней накопления; при выборе скрининговых методов учитывают характер клинических проявлений. Хотя клинические проявления НП-С отличаются у детей и взрослых, для скрининга и установления диагноза могут быть использованы одни и те же методы. Выбор первичных методов диагностики зависит от их доступности. Более подробно методы скрининга рассматриваются ниже.

Хитотриозидаза плазмы

Хитотриозидазу плазмы считают критерием тяжести и скрининговым параметром при других лизосомальных болезнях накопления (например, болезни Гоше) [54, 55]. Однако информативность этого показателя при НП-С не установлена. Активность хитотриозидазы плазмы может быть полезной при скрининге НП-С, особенно у детей с изолированной гепатоспленомегалией. Однако уровень этого фермента не является чувствительным или специфичным маркером НП-С [56].

Активность хитотриозидазы плазмы у молодых людей обычно повышается в большей степени, чем у взрослых. Примерно у 6% людей в общей популяции хитотриозидаза не определяется [57].

Стандартные лабораторные методы

Результаты стандартных биохимических исследований, в том числе уровни липидов и неконъюгированного билирубина, у больных с НП-С обычно нормальные, однако они могут измениться у пациентов с гиперспленизмом или холестатическим заболеванием печени. Иногда у пациентов со спленомегалией наблюдается небольшая тромбоцитопения. Низкий уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (Х-ЛНП) — это частый, но не обязательный признак. Хотя активность аминотрансфераз обычно нормальная, уровень АСТ может повыситься, но со временем он, как правило, возвращается к норме.

Гистология

Исследование биоптатов тканей с помощью **световой микроскопии** позволяет выявить характерные (но неспецифические) пенистые клетки и/или голубые гистициты в костном мозге, селезенке, печени, легких и лимфатических узлах [8, 43, 58]. В некоторых случа-

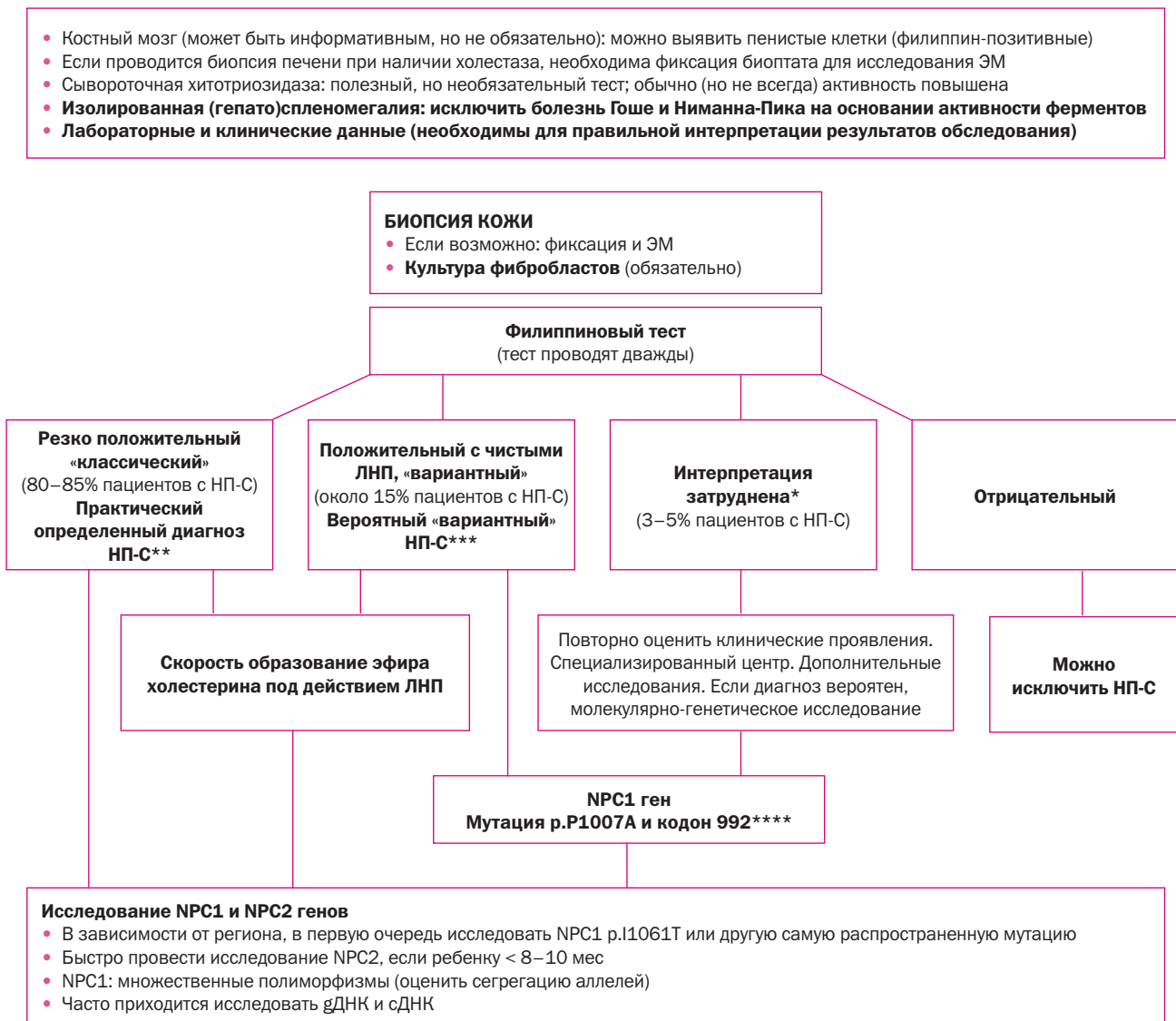
ях диагностируют скрытое поражение кожи, скелетных мышц и глаз [8, 59]. При световой микроскопии без электронной микроскопии биоптатов печени можно пропустить диагноз НПС, проявляющийся холестатическим поражением печени у новорожденных.

При **электронной микроскопии (ЭМ)** биоптатов кожи [59] (или печени) иногда выявляют полиморфные цитоплазматические включения, которые фактически патогномоничны для НПС. Интерпретация биоптатов кожи предполагает тщательную подготовку образцов, которые должны быть изучены опытным патологоанатомом [8].

Лабораторный диагноз

В настоящее время основными методами диагностики НПС считают биохимические тесты, позволяющие выявить нарушение внутриклеточного транспорта и гомеостаза холестерина. Наличие мутаций *NPC1* или *NPC2* генов в сочетании с характерными клиническими проявлениями подтверждает диагноз. Для изучения новых мутаций необходимы дополнительные исследования. На рис. 1 изображен алгоритм обследования, которое в идеале позволяет установить достоверный диагноз НПС.

Рис. 1. Алгоритм лабораторной диагностики



Примечание:

ЭМ — Электронная микроскопия; ЛНП — липиды низкой плотности; НПС — болезнь Ниманна-Пика тип С.

* — При дефиците сфингомиелиназы (включая тип А) возможен сомнительный результат пробы с филиппином с нормальной скоростью образования эфира холестерина под действием ЛНП — генетические исследования в большинстве случаев позволяют исключить НПС;

** — ложно-положительный: болезнь I-клеток (клинические проявления резко отличаются);

*** — у гетерозигот могут наблюдаться изменения (окраска с филиппином и кинетика образования эфира холестерина), сходные с таковыми при вариантном фенотипе;

**** — во многих странах наиболее распространенными вариантными мутациями являются NPC1 p.P1007A или различные missense мутации. Применение: молекулярно-генетические исследования могут быть проведены, если клинические симптомы позволяют с высокой вероятностью заподозрить диагноз НПС, даже при отрицательном результате пробы с филиппином.

Результаты лабораторных диагностических методов при НП-С неоднозначны, а интерпретировать их бывает трудно из-за различных методологических факторов. При проведении исследований необходимо использовать как положительный, так и отрицательный контроль. Тесты должны выполняться в специализированных центрах. Желательно обеспечить адекватный контроль качества, чтобы стандартизировать исследования в различных центрах. Методы исследования, которые применяются для подтверждения диагноза НП-С после скрининга, зависят от доступности соответствующего оборудования.

Биохимические методы

Чтобы установить биохимический диагноз НП-С, необходимо иметь живые клетки (обычно культуру фибробластов кожи). Самым чувствительным и специфичным методом диагностики НП-С считают тест с окраской филиппином. Фибробласты культивируют в среде с большим содержанием ЛНП, после чего клетки фиксируют и окрашивают филиппином. При флуоресцентной микроскопии позитивных клеток в типичном случае выявляют многочисленные флуоресцирующие (заполненные холестерином) перинуклеарные пузырьки. Эти классические изменения наблюдаются примерно в 85% случаев. Менее выраженное накопление холестерина отмечается в 15% случаев («вариантный биохимический фенотип»). Интерпретировать результаты микроскопии в таких случаях часто трудно, а результаты могут быть как ложно-положительными, так и ложно-отрицательными [60, 61]. Однако инкубация культивируемых клеток с ЛНП в особых условиях позволяет оптимизировать пробу с филиппином и облегчает выявление «вариантных» клеточных линий [61].

Вторым по информативности тестом является измерение скорости образования эфира холестерина, индуцированного ЛНП, в культуре фибробластов [60, 61]. В клеточных линиях пациентов с «классическим биохимическим фенотипом» скорость эстерификации холестерина равна 0 или очень низка. В клеточных линиях пациентов с «вариантным биохимическим фенотипом» наблюдается легкое нарушение эстерификации холестерина. Соответственно, результаты теста могут оказаться неоднозначными. В таких случаях для подтверждения диагноза необходим анализ генетических мутаций. Учитывая сложность, высокую стоимость и трудоемкость биохимического исследования, при положительной пробе с филиппином часто сразу проводят анализ мутаций (см. рис. 1).

Биохимические тесты не позволяют надежно идентифицировать гетерозиготных носителей НП-С. Результаты пробы с филиппином могут быть нормальными. У значительной части носителей наблюдаются легкие нарушения, сходные с таковыми в «вариантных» клеточных линиях.

Пrenатальное биохимическое тестирование имеет ряд недостатков и, возможно, не во всех случаях [62, 63]. Оно проводится только в отдельных центрах. В связи с этим, для пренатальной диагностики НП-С следует использовать молекулярно-генетический метод.

Исследование мазков костного мозга, окрашенных филиппином, а также по Гимзе, позволяет выявить пенистые клетки, заполненные холестерином, и является экспресс-методом скрининга НП-С, однако он не дает возможность установить окончательный диагноз.

Генетическое исследование

Причиной НП-С являются мутации двух генов — *NPC1* (расположенного на хромосоме 18, q11–q12) или *NPC2* (локализуемого на хромосоме 14; q24.3), которые передаются по аутосомно-рецессивному типу. Мутации *NPC1* гена имеются более чем у 95% больных с НП-С,

а мутации *NPC2* — примерно у 4%. У остальных пациентов причиной заболевания считают неустановленные мутации [10–13]. Молекулярно-генетическое исследование *NPC1* и *NPC2* генов проводится в специализированных лабораториях. Выявить мутации *NPC1* гена в некоторых случаях бывает трудно. Для этого может потребоваться комбинированное исследование гДНК и сДНК. Учитывая многочисленные полиморфизмы этих генов, интерпретировать новые мутации следует осторожно. «Вариантный» биохимический фенотип ассоциируется с определенными мутациями *NPC1* [11].

Генетическое тестирование имеет ключевое значение для подтверждения диагноза у пациентов с «вариантным» биохимическим фенотипом, а также для пренатальной диагностики [8, 63]. Если клинические симптомы позволяют с высокой вероятностью предполагать диагноз НП-С, генетические исследования могут быть проведены даже при отрицательном результате пробы с филиппином (см. раздел «Биохимические методы»).

Выявление носителей и пренатальный диагноз

Если у ребенка выявлены мутации, то необходимо обследовать его родителей. Это позволяет выявить гетерозиготных носителей мутированного гена. Если результаты генетических тестов на НП-С положительные, необходима генетическая консультация пациентов (характер заболевания, тип наследования, планирование семьи). Если у пары уже рождались дети с НП-С, следует рекомендовать пренатальное исследование. ДНК следует исследовать у обоих родителей, в идеале до генетической консультации.

Пренатальный диагноз может быть установлен на основании исследования хорионических ворсинок на 10–12-й неделе беременности. Предпочтительным считают молекулярно-генетический анализ (для исследования не требуется культура клеток). Для биохимической пренатальной диагностики необходима культура клеток (см. раздел «Биохимические методы»). Этот метод надежен, только если больной член семьи имеет «классический биохимический фенотип». В настоящее время его применяют только в последнюю очередь [62, 63].

Дифференциальный диагноз

Учитывая разнообразие клинических проявлений, НП-С приходится дифференцировать с различными заболеваниями, особенно при наличии фрагментарного фенотипа.

Системные проявления, такие как желтуха и изолированная спленомегалия у новорожденного, неврологические симптомы, в том числе дистония, деменция, катаплексия и надъядерный паралич зрения, встречаются при разных заболеваниях, включая наследственные нарушения метаболизма, такие как GM2 ганглиозидоз и болезнь Гоше 3 типа [64].

Нейропатология

Нейропатологическое исследование позволяет получить специфические данные, однако для исследования необходима биопсия головного мозга или прямой кишки, поэтому метод не пригоден для скрининга НП-С.

Характерные изменения включают в себя накопление липидов в нейронах, образование меганевритов, эктопический дендритогенез, нейроаксональную дистрофию, гибель нейронов и нейрофибриллярные клубки [65–69]. Анализ липидов в замороженных тканях, предпочтительно селезенки, а также печени и головного мозга, в специализированной лаборатории позволяет быстро получить необходимую информацию.

ЛЕЧЕНИЕ

До последнего времени не существовало средств, способных модифицировать течение НП-С. Симптоматические средства обладают вариательной эффективностью, но могут улучшить качество жизни пациентов. Ключевое значение для улучшения качества жизни больных с НП-С имеет высококачественная общая педиатрическая и медицинская помощь.

Паллиативные средства могут применяться для лечения дистонии, катаплексии, судорог, нарушений сна, желудочно-кишечных симптомов и редко — поражения легких [9, 32].

После появления миглустата целью лечения может быть стабилизация неврологических проявлений.

Симптоматическая терапия

Неврологические расстройства

- Трициклические антидепрессанты или средства, стимулирующие ЦНС, позволяют контролировать катаплексию [8, 45, 46].
- Противоспазматические средства предупреждают или уменьшают частоту судорог.
- Дистония и тремор у некоторых пациентов хорошо отвечают на антихолинергические препараты. В отдельных случаях может быть эффективным ботулинический токсин.
- Для лечения бессонницы можно применять мелатонин. В некоторых случаях полезна консультация специалиста.
- К решению поведенческих проблем, таких как гиперактивность, галлюцинации и ажитация, необходимо привлекать группу поддержки пациента. Возможна консультация психиатра.

Лечение системных проявлений

При нарастании дисфагии у пациентов с НП-С нарушается питание. Следует контролировать способность больных глотать пищу, учитывая риск скрытой аспирации. При дисфагии рекомендуется жидкая и полужидкая пища. Большинству пациентов с НП-С в конечном итоге приходится накладывать гастростому, чтобы обеспечить адекватное потребление жидкости и калорий. У пациентов с дисфагией часто наблюдается слюноотделение. В таких случаях иногда эффективны атропин внутрь в небольших дозах или субмандибулярные инъекции ботулинического токсина. Дисфагия часто осложняется вторичным поражением легких. Профилактическое применение антибиотиков позволяет предупредить развитие легочной инфекции. Первичное поражение легких, непосредственно связанное с НП-С, встречается редко. При его наличии показано лечение бронходилататорами и иногда физиотерапия. Эффективность этих методов в контролируемых клинических исследованиях не изучалась.

У больных НП-С обычно развиваются желудочно-кишечные проявления, в частности диарея, которая встречается у пациентов, получающих и не получающих лечение. Таким пациентам назначают средства от диареи и специальную диету. Следует контролировать функцию кишечника, чтобы избежать запора.

Специфические методы лечения

Цели лечения

Цели лечения НП-С определяются предполагаемыми и известными механизмами поражения нервной системы. В целом, функция зависит от общего числа жизнеспособных нейронов в ЦНС. Эти нейроны представляют собой мишень для лечения при прогрессирующих нейродегенеративных заболеваниях, таких как НП-С.

Когда устанавливают диагноз и начинают специфическое лечение, часть нейронов уже необратимо повреждена или погибла, поэтому цель длительной терапии — стабилизация заболевания и снижение скорости его прогрессирования.

Учитывая вариательность прогрессирования болезни в различном возрасте, план лечения выбирают индивидуально.

Методы лечения, разработанные на основании экспериментальных данных (*in vitro* или опыты на животных)

Клеточные сигнальные системы. Мобилизация содержимого эндосом может быть целью применения небольших молекул, которые проникают внутрь клеток. Прямое или не прямое увеличение экспрессии ГТФазы, Rab 9, может уменьшить проявления НП-С и восстановить транспорт липидов в культуре ткани [70, 71]. В недавнем исследовании было показано, что повышение экспрессии Rab 9 приводит к уменьшению депо липидов и увеличению длительности жизни мышей с НП-С [72]. Потенциальной целью лечения считают подавление апоптоза и родственных механизмов гибели и дисфункции клеток [9, 32]. Необходимо дальнейшее изучение подобных подходов к лечению НП-С.

Нейростероиды оказывают влияние на рост и дифференцировку нейронов и могут модулировать различные рецепторы нейромедиаторов. В опытах на мышах с мутацией *NPC1* раннее внутрибрюшное введение аллопрегнанолона на β -циклодекстрине задерживало прогрессирование некоторых нейропатологических изменений и неврологических симптомов и увеличивало выживаемость [73–75].

Необходимы дополнительные исследования для изучения возможной роли нейростероидов в лечении НП-С.

Средства, связывающие холестерин. Недавно было показано, что раннее применение 2-гидрокси- β -циклодекстрина у мышей с мутацией *NPC1* приводит к значительному снижению концентраций холестерина в печени и селезенке, улучшению функции печени, уменьшению нейродегенеративных изменений и увеличению выживаемости [76].

Необходимо дальнейшее изучение эффективности подобных средств при НП-С.

Куркумин оказывал благоприятное влияние на внутриклеточный гомеостаз кальция и метаболизм липидов у мышей с мутацией *NPC1* [77]. Повышение концентрации кальция в цитоплазме под действием куркумина вызвало нормализацию клеточного фенотипа и увеличение выживаемости у мышей с мутацией *NPC1* [77].

Необходимы клинические исследования для изучения эффективности куркумина.

Методы лечения, изучавшиеся в клинических исследованиях

Трансплантация тканей и органов. Возможность передачи продукта гена *NPC1* клетками не установлена, в то время как белок *NPC2* может секретироваться, а затем захватываться другими клетками [13, 78]. Соответственно, трансплантация костного мозга может оказаться эффективной у пациентов с мутациями *NPC2*, хотя клинический опыт применения этого вмешательства весьма ограниченный. Доклинические и клинические исследования показали, что трансплантация костного мозга или печени позволяет частично нормализовать накопление холестерина и сфингомиелина в тканях. Эти методы неэффективны в лечении неврологических симптомов у пациентов с мутациями *NPC1* [79–82].

Гипохолестеринемические средства. В клинических исследованиях изучалась эффективность средств, снижающих внутриклеточный уровень холестерина. Хотя комбинированная терапия вызывала снижение содержания холестерина в печени и плазме, улучшения неврологических проявлений отмечено не было [83, 84].

Миглустат. Максимальный эффект в замедлении или стабилизации НП-С был достигнут при применении миглустата (N-бутилдеоксиноджиримицин; NB-DNJ; Завеска, Actelion Pharmaceuticals Ltd). Миглустат — это небольшая молекула (иминосакхар), которая конкурентно ингибирует фермент глюкозилцерамид синтетазу, катализирующую первый этап синтеза гликосфинголипидов (ГСЛ) [85, 86]. Миглустат подавляет накопление нейротоксичных ганглиозидов GM2 и GM3, лактозилцерамида и глюкозилцерамида. Он не ингибирует синтез сфингомиелина (основного сфинголипида) или галактозил церамида (ключевого компонента миелина). Препарат не вызывает накопления церамида [87].

Миглустат может также оказывать не прямое модулирующее влияние на внутриклеточный гомеостаз кальция за счет влияния на уровни глюкозилцерамида [88]. Нарушение гомеостаза кальция при накоплении сфингозина может быть иницирующим фактором патогенеза NPC1 [77].

В доклинических исследованиях миглустат проникал через гематоэнцефалический барьер [89] и уменьшал накопление ГСЛ и патологические изменения головного мозга, задерживал появление неврологических симптомов и увеличивал выживаемость [33].

В ЕС, США и некоторых других странах миглустат применяют для лечения больных с легкой или среднетяжелой формами болезни Гоше 1 типа, которым не показана заместительная терапия ферментами [90, 91]. Миглустат был зарегистрирован для лечения НП-С в ЕС и США в 2006 и 2008 гг., соответственно. В январе 2009 г. Комиссия ЕС расширила показания к применению миглустата для лечения прогрессирующих неврологических проявлений НП-С у взрослых и детей [90].

В рандомизированном контролируемом исследовании (OGT-918-007) [36] сравнивали эффективность, безопасность и переносимость миглустата в дозе 200 мг три раза в день и стандартной терапии у подростков в возрасте ≥ 12 лет и взрослых ($n = 29$) с НП-С. В параллельном исследовании изучали эффективность миглустата у детей в возрасте от 4 до 12 лет ($n = 12$). Опубликованы также результаты длительного открытого исследования (до 66 месяцев) [34, 35]. Скорость горизонтальных саккадических движений глаз у детей, подростков и взрослых улучшилась (по сравнению с контролем) в течение 12 мес [36] и стабилизировалась в течение 24 мес [35]. Кроме того, было отмечено улучшение глотания, двигательной активности и когнитивной функции [35, 36]. В целом, у 72,4% пациентов, продолжавших лечение ≥ 12 мес, была отмечена стабилизация заболевания на основании суммарной оценки горизонтальных саккадических движений глаз, двигательной активности, глотания и когнитивных функций [92].

В международном, многоцентровом, наблюдательном, когортном исследовании ретроспективно оценивали прогрессирование неврологических проявлений у 66 пациентов, получавших миглустат в клинической практике [93], с помощью специфической модифицированной шкалы инвалидизации [39] (см. раздел «Функциональная недостаточность как общий показатель ухудшения неврологической функции»). У большинства пациентов до назначения миглустата отмечались нарушение функции и прогрессирование заболевания [93], в то время как

после начала лечения состояние оставалось стабильным или улучшилось. Медиана длительности лечения составила 533 дня (18–1646). В течение указанного срока ежегодная скорость ухудшения суммарного индекса по шкале инвалидизации значительно снизились. У 75,4% пациентов ответ на лечение был расценен как «хороший». Частота ответа была выше у пациентов с более поздним развитием заболевания [93].

В клинических исследованиях эффекты миглустата на системные проявления НП-С не изучались и не описаны.

Безопасность и переносимость миглустата при НП-С были сходными с таковыми при болезни Гоше 1 типа [94–96] и в целом были сопоставимыми у детей и подростков/взрослых с НП-С. Основными нежелательными явлениями были легкая или умеренная диарея, вздутие живота, снижение массы тела и тремор [35]. Желудочно-кишечные нарушения и небольшое и умеренное снижение массы тела (в целом, у 50% пациентов) уменьшались при продолжении терапии (методы коррекции см. в разделе «Модификация и прекращение терапии»). У детей и подростков скорость линейного роста не изменялась [35]. У некоторых пациентов отмечалось небольшое снижение числа тромбоцитов, которое рекомендуется контролировать у таких больных [90]. Миглустат не следует назначать во время беременности или кормления грудью. В опытах на крысах было показано, что миглустат оказывает нежелательное влияние на сперматогенез и показатели спермы и снижает репродуктивную функцию [97, 98]. В то же время, в пилотном исследовании 6-недельная терапия миглустатом у здоровых мужчин не влияла на концентрацию, подвижность и морфологию сперматозоидов [99]. Пока не будет получена дополнительная информация, мужчинам, пытающимся зачать детей, следует прекратить прием этого препарата, а во время лечения следует пользоваться надежными методами контрацепции [90].

Рекомендуемая доза миглустата при лечении НП-С у взрослых и подростков составляет 200 мг три раза в день [90]. У детей в возрасте от 4 до 12 лет дозу подбирают с учетом площади поверхности тела [90]. Опыт применения миглустата у детей в возрасте менее 4 лет ограничен.

Кому показано лечение?

Паллиативную фармакотерапию проводят для уменьшения основных неврологических и желудочно-кишечных проявлений НП-С в соответствии с зарегистрированными показаниями.

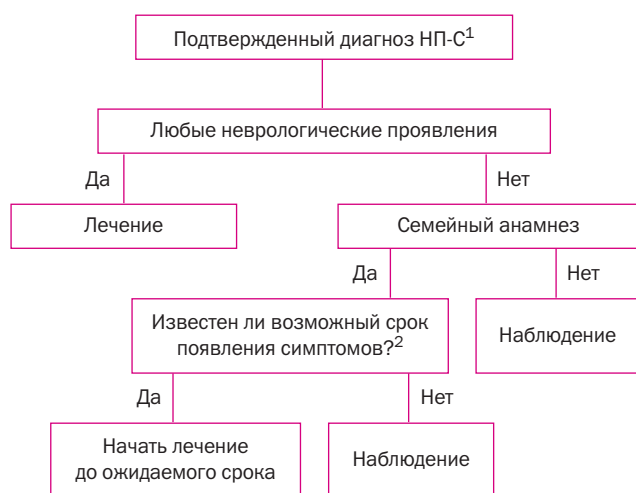
В настоящее время миглустат является единственным специфическим препаратом, разрешенным для применения при НП-С. На рис. 2 изображен алгоритм лечения миглустатом. Формальных противопоказаний к применению миглустата при любых формах болезни нет.

У пациентов с неврологическими проявлениями лечение следует начинать немедленно. Если неврологические симптомы отсутствуют, но можно предсказать их развитие с учетом семейного анамнеза, то лечение следует начинать с учетом ожидаемого срока появления неврологических расстройств (рис. 2).

У пациентов с НП-С, развившейся вскоре после рождения, и больных с тяжелой деменцией в терминальной стадии болезни вероятность ответа на миглустат ниже, поэтому вопрос о лечении следует решать индивидуально.

При лечении НП-С необходимо учитывать локальные подходы и юридические аспекты, обсуждение которых выходит за рамки настоящих рекомендаций.

Рис. 2. Алгоритм лечения миглустатом при НП-С



Примечание:

¹ — биохимический и/или молекулярно-генетический диагноз ± системные или другие клинические проявления;

² — бессимптомные пациенты или изолированная спленомегалия + по крайней мере один СИБС старшего возраста, у которого известны сроки появления неврологических симптомов и скорость прогрессирования.

Когда начинать лечение?

- Паллиативную фармакотерапию начинают после появления основных неврологических и желудочно-кишечных симптомов НП-С (см. раздел «Симптоматическая терапия»).
- Лечение миглустатом следует начинать как можно раньше (рис. 2, см. также раздел «Кому показано лечение?»).
- У пациентов с НП-С, развившейся вскоре после рождения, клинический эффект иногда отмечается только через 6–12 мес, а у пациентов с поздними формами болезни — через 2–3 года.

Модификация и прекращение терапии

- Паллиативную фармакотерапию прекращают с учетом мнения врача.
- При хорошей переносимости и отсутствии нежелательных реакций терапию миглустатом продолжают до тех пор, пока сохраняется ощутимый терапевтический эффект.
- Учитывая значительную вариабельность клинических проявлений и скорости прогрессирования НП-С, решение о прекращении или продолжении терапии миглустатом принимают индивидуально после обсуждения этого вопроса с пациентом и его близкими.
- Основными нежелательными эффектами миглуста являются желудочно-кишечные расстройства, для уменьшения которых применяют симптоматические средства (например, лоперамид) или диету (снижение потребления лактозы и других углеводов) [90, 94]; в некоторых случаях может оказываться эффективным временное снижение дозы [90].
- Если ответ отсутствует, возможно изменение дозы с учетом соотношения польза/риск и переносимости.

Комбинированная терапия

Большинство больных НП-С получают различные лекарственные препараты. Миглустат не ингибирует и не инду-

цирует изоферменты цитохрома P450 в печени [90]. Фармакокинетическое взаимодействие с препаратами, являющимися субстратами изоферментов цитохрома P450, маловероятно.

МОНИТОРИРОВАНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Мониторирование прогрессирования и ответа на лечение

При первичном обследовании пациентов с подтвержденным диагнозом НП-С (см. разделы «Первичное обследование» и «Лабораторный диагноз») необходимо оценить основные неврологические симптомы в зависимости от фенотипов, которые выделяют с учетом возраста на момент начала болезни.

Для контроля прогрессирования болезни целесообразно проводить видеозапись клинического обследования (речь, ходьба, дисметрия, письмо, дистония и движения глазных яблок) (см. Приложение).

Функциональная недостаточность как общий

показатель ухудшения неврологической функции

Чтобы контролировать прогрессирование болезни и оценивать ответ пациента на лечение, необходимо определить степень инвалидизации пациента, связанную с неврологическими расстройствами.

Iturriaga и соавт. предложили шкалу, основанную на анализе 4 ключевых неврологических параметров: двигательная активность, манипуляции, речь и глотание. Ухудшение каждого параметра оценивают в баллах, затем рассчитывают суммарный индекс, отражающий общую функциональную недостаточность [39].

Изучение функциональной недостаточности больных с НП-С с помощью указанной шкалы имеет важное значение для их длительного наблюдения. Хотя шкала пока не валидизирована в специальных исследованиях, она позволяет выявить разницу тяжести и скорости прогрессирования НП-С в различных возрастных группах [31].

Расчетные индексы, как и любые клинические показатели, могут меняться спонтанно. В связи с этим, следует оценивать максимальную функцию пациента за предыдущую неделю или месяц.

Дополнительные неврологические тесты

Хотя шкала оценки функциональной недостаточности позволяет в целом оценить прогрессирование заболевания, существуют дополнительные неврологические пробы, которые используют для более тщательной оценки определенных доменов. Они перечислены ниже. Неврологические исследования следует фиксировать на видео.

Движения: стандартный индекс Хаузера [100], который отражает способность пациента пройти 7,62 м (25 футов). Ходьбу оценивают по шкале от 0 (симптомы отсутствуют, активность полная) до 5 (необходима двусторонняя поддержка, проходит 7,62 м более чем за 20 с) и 9 (может передвигаться только в кресле-каталке).

Двигательная функция/контроль: важную информацию можно получить с помощью дополнительных тестов, таких как кинематический анализ с помощью акселерометрии (тремор) и электромиография (общие нарушения движений).

Глотание: нарушение глотания, которое на поздних стадиях болезни наблюдается у всех пациентов, оценивают при осмотре (способность проглотить различные продукты, отличающиеся по консистенции, например, воду, пюре, мягкую и твердую пищу) и с помощью флюорокопии.

Другие методы

Движения глазных яблок

Как и при скрининге (см. раздел «Характерные симптомы»), может оцениваться движение глазных яблок с помощью стандартизированных протоколов (см. Приложение). Специальный анализ саккадических движений глаз может проводиться на основании видеозаписи движений глазных яблок. С помощью компьютера измеряют максимальную скорость, амплитуду и длительность саккад в горизонтальной и вертикальной плоскостях [101].

Психометрические шкалы

У пациентов с НП-С наблюдаются прогрессирующие нейропсихические расстройства, прежде всего ухудшение когнитивной функции (деменция). Для психометрического обследования больных с НП-С используют различные шкалы, опыт применения которых отличается в разных регионах. Шкала MMSE (Mini-Mental State Examination) — это широко используемый инструмент оценки когнитивной функции [102], который был валидизирован у детей [103, 104]. Хотя шкала характеризуется невысокой чувствительностью в диагностике деменции при НП-С, она применялась в исследованиях, в которых изучали прогрессирующее ухудшение нейропсихической функции. Шкала FAB (Frontal Assessment Battery) применяется для оценки доменов когнитивной функции, которые часто страдают при НП-С, особенно у пациентов с поздними формами болезни с преобладающей лобной деменцией [105]. Для обследования новорожденных и детей применяют оценочные шкалы развития.

Визуализирующие методы

У пациентов с медленно прогрессирующей формой болезни при магнитно-резонансной томографии (МРТ) можно выявить церебральную атрофию и/или выраженную атрофию червя мозжечка и менее выраженную церебральную атрофию на поздних сроках болезни [29]. Другие изменения включают в себя истончение мозолистого тела и усиление сигналов от полуовального центра, отражающее вторичную демиелинизацию.

У пациентов с нейропатической формой болезни, развившейся вскоре после рождения, можно выявить повышение интенсивности сигналов белого вещества на T2-взвешенных МРТ.

На основании немногочисленных наблюдений в качестве более чувствительного метода контроля прогрессирования НП-С предложена протонная магнитно-резонансная спектроскопия (ПМРС), позволяющая измерить отношение уровней холина и креатина [106]. У пациентов с НП-С коэффициент N-ацетиласпартат/креатин значительно снижается в коре лобной и теменной долей, полуовальном центре и хвостом ядра, а коэффициент холин/креатин увеличивается в лобной коре и полуовальном центре. ПМРС применяется для диагностики нескольких врожденных нарушений метаболизма и позволяет получить объективные количественные данные [107, 108].

У 3 больных, получавших миглустат, с помощью ПМРС было выявлено улучшение биохимии головного мозга [107], однако необходимо дальнейшее изучение этого метода исследования.

Метод DTI (Diffusion Tensor Imaging), позволяющий оценить целостность белого вещества на основании диффузии воды в головной мозг, также может оказаться полезным для мониторингирования изменения белого вещества при НП-С [109].

Биохимические маркеры

В настоящее время не существует надежных и валидизированных биохимических маркеров тяжести/прогрессирования неврологических расстройств при НП-С. Хотя стандартные биохимические показатели плазмы не информативны при НП-С, они имеют важное значение для контроля безопасности и переносимости лечения.

Хитотриозидаза плазмы — это информативный показатель, который применяют для скрининга (см. раздел «Хитотриозидаза плазмы»), однако он не позволяет контролировать течение болезни, учитывая отсутствие корреляции с прогрессированием неврологических расстройств.

ПЕРСПЕКТИВЫ

Данный документ представляет собой первые рекомендации по лечению этого редкого наследственного заболевания. В будущем рекомендации будут обновляться по мере публикации новых данных. В специализированных центрах продолжается изучение эпидемиологии, патофизиологии, методов диагностики и лечения НП-С. В течение ближайшего года ожидается публикация важных данных, касающихся скрининга и методов контроля течения НП-С.

ПРИЛОЖЕНИЕ: стандартный видео протокол клинического обследования

1. Речь (30–45 сек).

Скажите, например: «Привет, сегодня прекрасный день» (три раза).

2. Сидеть в кровати, не касаясь ногами пола, и вытянуть руки (45 сек).

3. **Движения кистями.** При выполнении следующих упражнений пациент должен сидеть в удобном положении (при необходимости следует обеспечить поддержку стопам и туловищу):

- печатающие движения (быстрые соединения большого и указательного пальцев 5–10 раз);
- сжать и разжать ладони (5–10 раз);
- быстрые альтернирующие движения обеими руками (5–10 раз, обе руки одновременно);
- проба на противопоставление большого пальца (поочередное касание большого пальца остальных пальцев кисти);
- пальце-носовая проба с широко открытыми глазами (5–10 раз).

4. Стопы:

- удар стопой по полу (10 раз каждой);
- подъем и опускание пятки (Heel–shin) (5 раз каждой).

5. Стояние и ходьба босиком:

- свободная стойка (без поддержки) (15 сек);
- стойка «носки и пятки вместе» (15 сек);
- стойка «одна стопа перед другой» (15 сек);
- ходьба + поворот (15 сек);
- ходьба с постановкой пятки одной ноги перед пальцами другой впритык (по линии) (15 сек).

6. Письмо/рисование (доминирующая рука).

Напишите предложение, например, «Сегодня прекрасный день». Маленьким детям предлагают что-то нарисовать или изобразить спираль.

7. Движения глазами яблоками:

- произвольные движения вверх, вниз, вправо и влево (два цикла);
- слежение глазами за пальцем: вверх, вниз, вправо, влево (два раза, оценивают скорость).

Список литературы можно посмотреть в редакции журнала.