

УТВЕРЖДАЮ

Президент Ассоциации медицинских генетиков, главный внештатный специалист по медицинской генетике Минздрава России, академик РАН, д.м.н., директор ФГБНУ «МГНЦ»

С.И. Куцев

УТВЕРЖДАЮ

Президент Союза педиатров России
Академик РАН, д.м.н., профессор,
заведующая кафедрой факультетской
педиатрии ФГАОУ ВО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова Минздрава России,
главный внештатный специалист
по профилактической медицине МЗ РФ

Л.С. Намазова-Баранова

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:

2026

Профессиональные ассоциации:

- Ассоциация медицинских генетиков
- Союз педиатров России

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: **2026**

Разработчик клинической рекомендации:

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

Содержание

Список сокращений	3
Термины и определения	4
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	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
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	7
2.1 Жалобы и анамнез.....	7
2.2 Физикальное обследование	10
2.3 Лабораторные диагностические исследования	10
2.4 Инструментальные диагностические исследования.....	13
2.5 Другие диагностические исследования	15
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	17
3.1 Консервативное лечение.....	17
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	19
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	21
6. Организация оказания медицинской помощи	26
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	29
Критерии оценки качества медицинской помощи	29
Список литературы	30
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций	32
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	36
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата	38
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	39

Приложение В. Информация для пациентов.....	401
Приложение Г1-Г2. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....	45

Список сокращений

АЛАТ — аланинаминотрансфераза	
АСАТ — аспартатаминотрансфераза	
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	
MCH (от англ. Mean corpuscular hemoglobin) — среднее содержание гемоглобина в эритроцитах	
MCV (от англ. Mean corpuscular volume) — средний объем эритроцитов	
OMIM (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, OMIM: # 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 развиваться 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 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 [40-44].

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

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 (ВМС) и минеральной плотности костной ткани (BMD) демонстрирует, что у детей наблюдается значительное снижение скорректированного среднего ВМС 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 Олипудазы 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: *Препарат предназначен для внутривенного введения, которое проводится 1 раз в 2 недели. Инфузии препарата следует проводить поэтапно, предпочтительно с помощью инфузионного насоса [31]. Олипудазы 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 Олипудазы 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 олипудазы 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).

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» трансаминаз (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) ≤ 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 ≥ 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 ≤ 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 ≤ 30 будет использоваться фактическая масса тела.

- **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 (медико-логопедическое исследование при дисфагии, медико-логопедическая процедура при дисфагии) 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 (медико-логопедическое исследование при дисфагии). 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 (SpO₂) 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

- **Рекомендуется** диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-педиатра/ врача-терапевта/ врача общей практики (семейного врача) пациентам с БНП типа А, В, А/В ежегодно с целью мониторинга состояния [4].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: 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 [40-44].

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

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)	V		V Не реже, чем 1 раз в 3 месяца или чаще по показаниям
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)			V Не реже, чем 1 раз в 3 месяца или чаще по показаниям
Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)			V Не реже, чем 1 раз в 3 месяца или чаще по показаниям
Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости и/или ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) (с определением размеров (объема) печени и селезенки)		V 1 раз в 6 месяцев при начале терапии, далее — в среднем 1 раз в год.	
Рентгенография легких или компьютерная томография органов грудной полости			V Частота определяется индивидуально по показаниям

Исследование функции внешнего дыхания (исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков)			V Частота определяется индивидуально по показаниям
эзофагогастродуоденоскопия (при наличии признаков портальной гипертензии)			V Частота определяется индивидуально по показаниям
Эластометрия печени (при наличии признаков фиброза печени)			V Частота определяется индивидуально по показаниям
Рентгенография кистей и рентгеноденситометрия поясничного отдела позвоночника			V Частота определяется индивидуально по показаниям
Определение концентрации лизосфингомиелина (Lyso-SM) в крови			V До начала лечения и для мониторинга терапии
Значения активности «печеночных» трансаминаз (АЛАТ, АСАТ)			V До начала лечения и на всех этапах повышения дозы ФЗТ
ЭКГ, ЭХО КГ			V Частота определяется индивидуально по показаниям

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-четырех лет, нередко — на первом году жизни [33].

Критерии оценки качества медицинской помощи

Организационно-технические условия оказания медицинской помощи

Вид медицинской помощи	Специализированная медицинская помощь
-------------------------------	---------------------------------------

Условия оказания медицинской помощи	Стационарно / в дневном стационаре
Форма оказания медицинской помощи	Плановая

Критерии качества оказания медицинской помощи

№	Критерий	Оценка выполнения
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 неуточненным, неклассифицированными 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 Korsa, 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.
- [43] Melissa Wasserstein 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.
- [44] Elizabeth Miletì et al. Management of Portal Hypertension in Children *Curr Gastroenterol Rep.* 2010 Oct 7;13(1):10–16. doi: 10.1007/s11894-010-0151-y

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 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), главный внештатный специалист педиатр Минздрава России
4. **Вашакмадзе Нато Джумберовна** — д.м.н., заведующая отделом редких болезней НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», член Союза педиатров России, профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России
5. **Воронин Сергей Владимирович**, к.м.н., главный врач ФГБНУ «МГНЦ», главный внештатный специалист по медицинской генетике Минздрава России в Дальневосточном федеральном округе
6. **Гундобина Ольга Станиславовна** — к.м.н., в.н.с., врач-гастроэнтеролог НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», член Союза педиатров России
7. **Добрынина Елена Андреевна** — к.м.н., старший научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», член Союза педиатров России
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** — кандидат медицинских наук, главный врач НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», доцент

- кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России член Союза педиатров России
10. **Комарова Елена Владимировна** — доктор медицинских наук, заместитель руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», врач-гастроэнтеролог, 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 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 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, зав. гастроэнтерологическим отделением ФГАУ "Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей" Минздрава России, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
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., ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, доцент кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), член Союза педиатров России
25. **Смирнова Ольга Яковлевна** — врач-генетик, старший научный сотрудник отдела стандартизации и изучения основ доказательной медицины НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», член Союза педиатров России
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., заведующий отделением гастроэнтерологии для детей стационара для детей, заведующий отделом научных основ детской гастроэнтерологии, гепатологии и метаболических нарушений НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
30. **Федосеенко Марина Владиславовна** — к.м.н., заведующая отделом разработки научных подходов к иммунизации пациентов с отклонениями в состоянии здоровья и хроническими болезнями, ведущий научный сотрудник, врач-педиатр НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 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"

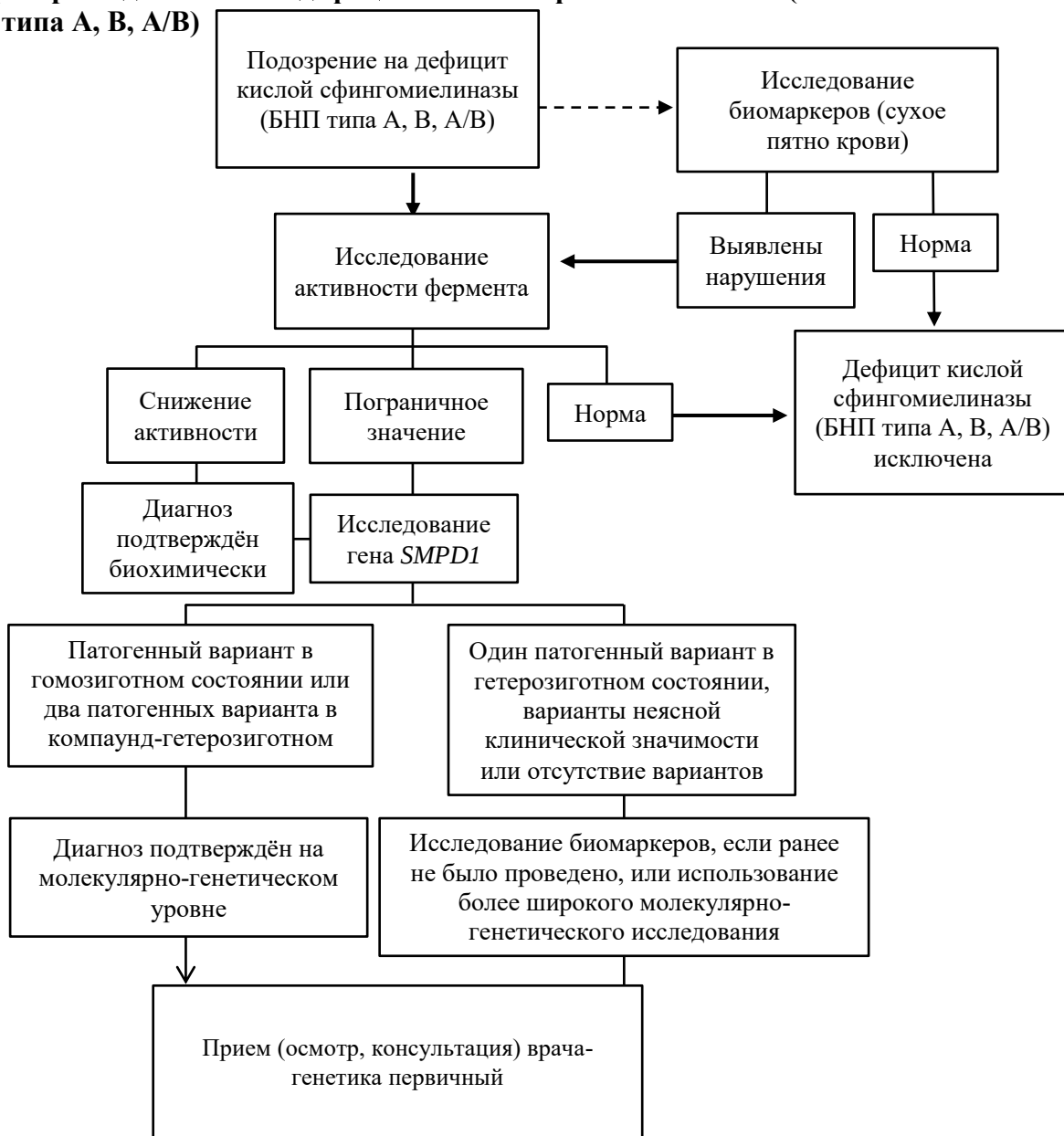
3. Приказ Минздрава России от 31.05.2019 N 348н (ред. от 02.11.2020) "Об утверждении перечня медицинских изделий, предназначенных для поддержания функций органов и систем организма человека, предоставляемых для использования на дому"
4. Приказ Минздрава России от 10.07.2019 N 505н "Об утверждении Порядка 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 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 подтверждённым диагнозом болезнью Ниманна-Пика типа В и болезнью Ниманна-Пика типа А/В, у которых имеются клинически значимые неневрологические проявления заболевания. Важно как можно раньше начать ФЗТ, чтобы избежать тяжёлых 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.