

Н.І. Сінчук, В.В. Демянишина
**Хвороба Німана—Піка тип С: симптоми,
діагностика, лікування**

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 6(126): 68-74. doi 10.15574/SP.2022.126.68

For citation: Sinchuk NI, Demianyhyna VV. (2022). Niemann-Pick disease: symptoms, diagnostics, treatment, Ukraine. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(126): 68-74. doi 10.15574/SP.2022.126.68.

Серед усіх уроджених помилок метаболізму лізосомні хвороби накопичення посідають вагоме місце, адже мають різноманітну клінічну картину, маніфестують у різному віці та маскуються під різні захворювання, що робить діагностику цих захворювань досить складною та довготривалою. Одним із таких захворювань є хвороба Німана—Піка, рідкісне спадкове нейродегенеративне захворювання, що зустрічається з частотою 1 випадок на 100 000 живих новонароджених і зумовлене порушенням внутрішньоклітинного обміну ліпідів. Клінічні прояви цієї хвороби досить неспецифічні, що включають неврологічні, вісцеральні або психіатричні симптоми, та можуть з'являтися як у дитячому, так і в дорослому віці, що ускладнює діагностику. Хоча ця хвороба належить до орфанних, мати справу з таким пацієнтом можуть лікарі багатьох спеціальностей — сімейний лікар, педіатр, неонатолог, невролог, гастроентеролог, гепатолог, гематолог і психіатр. Через особливості клінічних проявів, недостатню обізнаність щодо цього захворювання, направлення на консультацію до медичного генетика відбувається пізно, а пацієнти роками залишаються нерозпізнаними.

Мета — навести сучасні дані щодо хвороби Німана—Піка тип С, клінічних проявів, складнощів діагностики та відомостей про можливості лікування захворювання для підвищення інформованості та настороженості щодо хвороби серед лікарів різних спеціальностей. Розглянуто особливості клінічних проявів, основні відомості щодо можливостей лабораторної діагностики, інструменти для раннього виявлення хвороби та досягнення в лікуванні захворювання. Менеджмент пацієнтів із хворобою Німана—Піка тип С є складним, потребує мультидисциплінарного підходу та дає змогу лише сповільнити прогресування хвороби. Саме тому рання діагностика хвороби критично важлива, адже розпочате якомога раніше специфічне лікування дає шанс загальмувати розвиток ускладнень. Поширення знань щодо цієї хвороби дозволить скоротити шлях до встановлення діагнозу та поліпшити надання медичної допомоги пацієнтам.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, хвороба Німана—Піка, симптоми, лабораторна діагностика.

Niemann—Pick disease: symptoms, diagnostics, treatment

N.I. Sinchuk, V.V. Demianyhyna

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

Among all inborn errors of metabolism lysosomal storage diseases occupy an important place, because they have a diverse clinical symptoms, manifest at different ages and are disguised as different diseases, which makes the diagnosis of these diseases quite difficult and long-term. Niemann—Pick disease, a rare inherited neurodegenerative disease caused by a disruption of intracellular lipid metabolism, is one such disease. The clinical manifestations of this disease are quite nonspecific, including neurological, visceral, or psychiatric symptoms, and can appear both in childhood and adulthood, which complicates diagnosis. Although this disease belongs to orphan diseases, doctors of many specialties may encounter such a patient — general practitioners, pediatrician, neonatologist, neurologist, gastroenterologist, hepatologist, hematologist and psychiatrist. Due to the specifics of the clinic, insufficient awareness of this disease, referral to a medical geneticist is late and patients remain unrecognized for years.

The purpose — to provide up-to-date data on Niemann—Pick type C disease, clinical manifestations, diagnostic difficulties, and information on disease treatment options to increase awareness and awareness of the disease among physicians of various specialties.

The article discusses the features of clinical manifestations, basic information about the possibilities of laboratory diagnostics, tools for early detection of the disease and achievements in the treatment of the disease. Management of patients with Niemann—Pick disease is complex, requires a multidisciplinary approach, and can only slow the progression of the disease. That is why early diagnosis of the disease is critically important, because specific treatment started as early as possible gives a chance to slow down the development of complications. Spreading knowledge about this disease will shorten the path to diagnosis and improve the provision of medical care to patients.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: Niemann—Pick disease, symptoms, laboratory diagnostics, children.

Серед усіх уроджених помилок метаболізму лізосомні хвороби накопичення посідають вагоме місце, адже мають різноманітну клінічну картину, маніфестують у різному віці та маскуються під різні захворювання, що робить діагностику цих захворювань досить складною та довготривалою. Шлях до встановлення діагнозу є проблематичним як для лікарів різних спеціальностей, так і для пацієнта і його родини. Однією з таких хвороб є хвороба Німана—Піка тип С (НП-С).

Мета дослідження — навести сучасні дані щодо хвороби НП-С, клінічних проявів, склад-

нощів діагностики та відомостей про можливості лікування захворювання для підвищення інформованості та настороженості щодо хвороби серед лікарів різних спеціальностей.

Хвороба НП-С — це рідкісне прогресуюче спадкове нейровісцеральне лізосомне захворювання, зумовлене аутосомно-рецесивною мутацією в гені NPC1 або NPC2. Аналіз чотирьох баз даних екзомного секвенування показав, що частота захворювання становить 1:92,104 для NPC1 та 1:2,858,998 для NPC2 [16]. За даними консенсусу з ведення пацієнтів із НП-С [7], частота НП-С дорів-

Таблиця 1

Клінічні симптоми хвороби Німана—Піка тип С [3, 13]

Вісцеральні	Неврологічні	Психіатричні
Ізольована спленомегалія Гепатомегалія/спленомегалія Затяжна неонатальна холестатична жовтяниця Водянка плода Аспіраційна пневмонія, альвеолярний ліпідоз, інтерстиціальне ураження легень	Вертикальний супрануклеарний парез погляду Атаксія Дизартрія Незграбність Мозочковий синдром Дисфагія Дистонія Гіпотонія Геластична каталепсія Втрата слуху Судоми Інсомнія Затримка нервово-психічного розвитку	Когнітивна затримка Органічний психоз Деструктивна/агресивна поведінка Прогресування резистентних до лікування психіатричних симптомів

нює 1 випадок на 100000 живих новонароджених.

Хвороба НП-С — це сфінголіпідоз, що належить до категорії лізосомних хвороб накопичення. Мутації в генах NPC1 (18q11.2) та NPC2 (14q24.3) призводять до порушення обміну ліпідів, що характеризується дефектом внутрішньоклітинного транспортування ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), що зумовлює накопичення вільного (неестерифікованого) холестеролу та глікофінголіпідів у багатьох органах та тканинах [21].

У нормальних системних клітинах ЛПНЩ, інтерналізовані через рецептори ЛПНЩ, доставляються в пізній ендосомний/лізосомний (ПЕ/Л) відділ, де вони гідролізуються. Неестерифікований холестерин вивільняється кислото ліпазою та швидко транспортується з ПЕ/Л відділу до плазматичної мембрани та ендоплазматичного ретикулуму. У клітинах НП-С (з мутаціями NPC1 або NPC2) холестерин не виходить з ендоцитного шляху, а накопичується в ПЕ/Л відділі, де локалізовані білки NPC1 і NPC2 [25].

З такими пацієнтами стикаються багато спеціалістів — педіатри, сімейні лікарі, неонатологи, неврологи, гастроентерологи, гепатологи, гематологи та психіатри. Клінічні симптоми захворювання зазвичай невиразні та неспецифічні. Захворювання проявляється широким спектром вісцеральних, неврологічних і психіатричних симптомів. Ступінь проявів і прогресування хвороби залежить від віку перших неврологічних проявів [5]. Симптоми НП-С різноманітні та можуть маніфестувати в будь-якому віці, від антенатального періоду до дорослого віку, а тривалість життя становить від кількох діб до 70 років, але більшість пацієнтів гине у віці 10–25 років [26].

Якщо хвороба стартує в ранньому віці, клінічна картина характеризується швид-

ким нейродегенеративним процесом. Основні клінічні прояви в пацієнтів із НП-С поділяються на вісцеральні, неврологічні та психіатричні, найчастіші з них наведено в таблиці 1.

Хвороба НП-С класифікується за віком початку неврологічних проявів, виділяють такі її форми [7]:

1. Вісцерально-нейродегенеративна:
 - рання дитяча: до 2 років.
2. Нейродегенеративна:
 - пізня дитяча: вік 2–6 років;
 - ювенільна: вік 6–15 років.
3. Психіатрично-нейродегенеративна:
 - доросла (від 15 років).

Узагальнені дані про типовий вік проявів основних симптомів НП-С наведено в таблиці 2 [15].

У неонатальному періоді клінічні прояви хвороби варіюють і мають певні особливості в кожному окремому випадку. У дітей віком до 2 місяців НП-С може проявитись як хвороба печінки із затяжною жовтяницею, помірною гепатоспленомегалією та в деяких випадках печінковою недостатністю з/без залучення легень. Жовтяниця може самостійно минути протягом 3–4 місяців, а органомегалія може персистувати з різним ступенем вираженості. Неврологічні прояви у вигляді гіпотонії з'являються із затримкою на кілька місяців або навіть пізніше. У 8–9% випадків печінкові прояви можуть прогресувати в печінкову недостатність або в поліорганну недостатність, що призводить до смерті до 6 місяців [7]. У деяких випадках маніфестація хвороби відбувається внутрішньоутробно у вигляді фетального асцити [22].

У дітей молодшого віку (рання дитяча форма 2 місяці — 2 роки) захворювання маніфестує у вигляді неврологічних симптомів — гіпотонія та затримка розвитку моторних навиків, виявляється дефіцит функції дистальних відділів кінцівок. Гепатоспленомегалія і/або тривала не-

Таблиця 2

Клінічні прояви хвороби Німана—Піка тип С залежно від віку [15]

Ознака	Вісцерально-нейродегенеративна форма	Нейродегенеративна форма		Психіатрично-нейродегенеративна форма
	рання дитяча	пізня дитяча	ювенільна	доросла
Гепатомегалія	+			
Спленомегалія		+	+	±
Атаксія		+	+	+
Епілепсія		+	+	±
Каталепсія		±	+	+
Деменція			±	+
Психіатричні порушення				+
Дистонія		±	+	+
Вертикальний супрануклеарний парез погляду		+	+	+

Таблиця 3

Розрахунок індексу вірогідності хвороби Німана—Піка тип С

Індекс/бали	Вісцеральні прояви	Неврологічні прояви	Психіатричні прояви
Дуже високий 40 балів/пункт		вертикальний супрануклеарний парез погляду геластична каталепсія	
Високий 20 балів/пункт	зтяжна жовтяниця ізольована спленомегалія (в анамнезі або під час обстеження) з або без гепатомегалії		зниження когнітивних функцій або рання деменція
Середній 10 балів/пункт		атаксія, незграбність, часті падіння дизартрія та/або дисфагія дистонія	симптоми психозу
Низький 5 балів/пункт		набута прогресуюча м'язова спастичність	резистентність до терапії психіатричних симптомів інші психіатричні симптоми
Додатково 1 бал/пункт	водянка плода сибси з водянкою плода	гіпотонія затримка моторного розвитку судоми (парціальні або генералізовані) міоклонус	деструктивна або агресивна поведінка в дитячому/ підлітковому віці
Усього по категоріях:			
Комбінація категорій:	Вісцеральні+психіатричні 40 балів	Вісцеральні+неврологічні 40 балів	Неврологічні+психіатричні 20 балів
Сімейний ризик	1-го ступеня: батьки або сибси з НП-С 40 балів	2-го ступеня: двоюрідні брати/сестри з НП-С 10 балів	
Прогностичний бал:			

онатальна жовтяниця є майже незмінними проявами при ранній дитячій формі. Комунікативні навички зберігаються, можливий вертикальний супрануклеарний парез погляду (ВСПП), що є патогномонічним симптомом [7].

У дітей віком 2–6 років із пізньою дитячою формою серед перших проявів розвиваються незграбність, порушення ходи, порушення тонкої моторики, затримка мовлення. В анамнезі батьки можуть згадувати зтяжну жовтяницю та вісцеромегалію. ВСПП вже може бути, але часто залишається нерозпізнаним. Також серед

перших симптомів може бути геластична каталепсія (втрата тону м'язів, викликана сміхом), яка поєднується з нарколепсією, та нейросенсорна глухота. Епілепсія зустрічається доволі часто [7]. Наведені прояви також супроводжуються прогресуючим когнітивним порушенням, яке спочатку часто розцінюється як погіршення успішності в навчанні. Деякі діти мають розлади поведінки, що відображає нерозпізнану диспраксію. З часом у разі прогресування хвороби стає зрозуміло, що дитина деградує в психічному розвитку [15].

Ювенільна форма (6–15 років) – друга за частотою маніфестації форма НП-С, починається з ознак розумової затримки. Такі діти відстають від однолітків у навчанні, мають проблеми із мовленням, незграбні, часто падають, мають прогресуючу атаксію та ВСПП.

З дорослою формою захворювання (від 15 років) виявляється близько третини пацієнтів – за даними великого міжнародного проспективного реєстру, доросла форма хвороби зустрічається у 27% усіх пацієнтів із НП-С [17].

У таких хворих зазвичай когнітивні порушення виникають разом із психіатричними захворюваннями. Розвиток у дитячому віці не відрізняється від такого в однолітків, для них менше характерні судоми, геластична катаlepsія та вісцеральні прояви. Частіше клінічна картина характеризується прогресуючою атаксією/дистонією, когнітивними порушеннями, атиповими психотичними симптомами, що часто поєднуються із ВСПП. Також можливі симптоми дизартрії та дисфагії, що можуть з'явитися пізніше [7,23]. У деяких пацієнтів можуть згадуватись в анамнезі за кілька років до появи яскравої нейродегенеративної симптоматики ознаки гепатомегалії або спленомегалії зі спонтанною нормалізацією розмірів органів. Деякі пацієнти можуть мати в дитинстві проблеми з навчанням, зниження слуху [2].

У хворих із пізнім початком НП-С затримка встановлення діагнозу може сягати 5 років і навіть більше. Скоротити цю затримку може вчасне виявлення в пацієнтів із підозрою на НП-С специфічного симптому – вертикальні сакади, хоча в деяких хворих його може не бути [7].

Зручним інструментом для виявлення та діагностування хворих із НП-С є індекс вірогідності НП-С, розроблений на основі сукупності симптомів, що зустрічаються в пацієнтів із НП-С та зібрані в групі вісцеральних, неврологічних і психіатричних симптомів (табл. 3) [26]. Цей алгоритм може ідентифікувати пацієнтів із підозрою на НП-С для подальшої уточнювальної діагностики захворювання, хоча в дослідженні J.E. Wraith та співавт. показано, що цей метод малоінформативний для дітей віком до 4 років [27].

Для підрахунку прогностичного бала потрібно на кожний симптом із груп вісцеральних, неврологічних та психіатричних проявів за таблицею 3 призначити відповідну кількість балів, що підсумовується по кожній категорії. Якщо в пацієнта наявні симптоми, що утворюють комбінацію категорій вісцеральні+психіатричні, вісцеральні+неврологічні, вісцеральні+невро-

логічні, та є сімейний ризик, то до суми по категоріях додаються відповідні бали та формується прогностичний бал. За результатами підрахунку прогностичного бала можна зробити такі висновки: якщо отримано <40 балів – вірогідність НП-С низька, якщо 40–69 балів – потрібне подальше спостереження та консультація зі спеціалістом із НП-С, якщо ≥70 балів – необхідно скерувати пацієнта на негайну діагностику НП-С [26].

Диференційна діагностика хвороби потребує виключення інших хвороб накопичення та нейродегенеративних захворювань іншого генезу. Найчастіші діагнози, що помилково виставляються пацієнтам із НП-С: хвороба Альцгеймера, хвороба Крейтцфельда–Якоба, множинний склероз, паркінсонізм, атаксія Фрідрейха, прогресуючий супрануклеарний параліч, спіноцеребелярна атаксія, енцефалопатія Верніке, хвороба Вільсона, хвороба Штрюмпеля, лейкомаляція, холестатична жовтяниця, ідіопатичний неонатальний гепатит, хвороба Вольмана, хвороба Гоше тип 3, GM1 або GM2 гангліозидози, церебротендинозний ксантоматоз [1,3,7].

Діагностика

Для скринінгу НП-С використовується оцінка біомаркерів. Зараз застосовуються три класи біохімічних маркерів: оксистероли, лізо-SM-509 і лізосфінгомелін, також можливе вживання похідних жовчних кислот, але цей маркер досліджується. Їх можна використовувати окремо або в комбінації для підвищення чутливості та специфічності. Однак у всіх випадках діагноз має бути підтверджений аналізом мутацій і, за потреби, філіппіновим тестом [7].

До недавнього часу виявлення накопичення неетерифікованого холестерину в лізосомах за допомогою фарбування філіпшином вважалося «золотим стандартом» для діагностики захворювання НП-С [7]. Секвестрацію та накопичення неетерифікованого холестерину в пізньому ендосомному/лізосомному компартменті можна візуалізувати в клітинах за допомогою флуоресцентної мікроскопії після фарбування полієновим антибіотиком філіпшином [25].

На сьогодні філіпшиновий тест більше не вважається тестом першої лінії для діагностики НП-С, але він все ще залишається надзвичайно корисним діагностичним інструментом у невизначених випадках, коли біомаркери та молекулярний аналіз не дають переконливих результатів, а також використовується для оцінки патогенності нових генетичних варіантів.

Рекомендації щодо інтерпретації результатів молекулярно-генетичного аналізу [16]

Результат	Рекомендація
2 патогенні мутації	Підтвердити гетерозиготність у батьків сегрегацією алелів
1 патогенна мутація + 1 мутація із невідомим значенням	Підтвердити гетерозиготність у батьків сегрегацією алелів Підтвердити підозру на НПС (клінічні ознаки та профіль біомаркерів) і виконати філіппіновий тест Виконати додаткові молекулярно-генетичні тести (наприклад, повне секвенування гена, MLPA, кількісна полімеразна ланцюгова реакція, секвенування комплементарної ДНК) для ідентифікації інших мутантних алелів
1 патогенна мутація АБО 1 мутація із невідомим значенням	Підтвердити підозру на НПС (клінічні ознаки та профіль біомаркерів) і виконати філіппіновий тест Виконати додаткові молекулярно-генетичні тести (наприклад, повне секвенування гена, MLPA, кількісна полімеразна ланцюгова реакція, секвенування комплементарної ДНК) для ідентифікації інших мутантних алелів
0 патогенних мутацій	Виконати додаткові молекулярно-генетичні тести (наприклад, повне секвенування гена, MLPA, кількісна полімеразна ланцюгова реакція, секвенування комплементарної ДНК) для ідентифікації інших мутантних алелів Підтвердити підозру на НПС (клінічні ознаки та профіль біомаркерів) і виконати філіппіновий тест

Оксистероли. Оксистероли (продукти окислення холестерину) є найбільш вивченими та доступними біомаркерами з найбільшою доказовою базою. У плазмі крові визначається вміст холестерану-3 β ,5 α ,6 β -тріолу (С-тріол) і 7-кетохолестеролу (7-КХ). Перевага надається С-тріолу, оскільки він має вищу специфічність саме для діагностики НПС, хоча обидва маркери чутливі до цього захворювання [7,10,16].

Лізосфінголіпіди. Мас-спектрометричне вимірювання в плазмі лізосфінгомеліну (лізо-SM) і лізосфінгомеліну 509 (лізо-SM-509) у комбінації є дуже перспективним засобом для початкового скринінгу пацієнтів з НПС або дефіцитом кислоти сфінгомелінази (хвороба Німана–Піка тип А/В). Показано, що лізо-SM значно підвищується в пацієнтів із НПС-А/В, а у хворих із НПС не змінюється, тоді як лізо-SM-509 підвищується як у хворих на НПС-А/В, так і в пацієнтів на НПС. Тому високе співвідношення лізо-SM-509/лізо-SM вважається специфічним для НПС [7,16].

Жовчні кислоти. Виявлено, що в пацієнтів з НПС підвищуються специфічні жовчні кислоти. Для аналізу використовується 3 β ,5 α ,6 β -тригидроксихоланоїлгліцин, що може визначатись у сухих плямах крові (DBS), плазмі крові та сечі [16]. Маркер показує вищу чутливість і специфічність, порівняно з оксистеролами, а також, за деякими даними, може допомогти відрізнити носіїв мутації гена NPC1 та хворих. Але він недостатньо вивчений на сьогодні [9,12,16].

Наведені біомаркери слід перевіряти в новонароджених або немовлят зі спленомегалією/гепатоспленомегалією, холестатичною жовтяницею,

що мають неврологічні та психіатричні симптоми, пацієнтам, які мають типові клінічні прояви НПС, і пацієнтам клінічних груп ризику. Якщо запідозрено НПС на основі клінічних проявів і/або аномального профілю біомаркерів, потрібно провести генетичне тестування генів NPC1 та NPC2 для підтвердження діагнозу [7,16].

Молекулярно-генетичне тестування. Відомо майже 700 варіантів мутацій гена NPC, 400 з яких вважаються патогенними для NPC1, а 23 — для NPC2. Високополіморфна природа NPC1 може заплутати діагностичні висновки та ускладнити інтерпретацію нових мутацій.

У 90% випадків НПС виявлення мутацій можливе за допомогою звичайних методів секвенування, але слід зазначити, що деякі генетичні зміни, наприклад великі делеції/дуплікації або глибокі інтронні зміни, не можуть бути ідентифіковані цими методами. Для виявлення 5% таких мутацій можуть знадобитися інші методи (табл. 4), і приблизно 5% мутантних алелей NPC1 залишаються не ідентифікованими [16,23]. Клінічна значущість мутацій визначається за допомогою онлайн-баз даних, де накопичується інформація про можливі мутації генів NPC1 і NPC2 та описані асоціації генотип/фенотип.

Лікування

Хвороба НПС поки що не виліковна, але піддається симптоматичному лікуванню, що передбачає залучення багатопрофільної професійної команди на базі спеціалізованих центрів. Протягом багатьох років неврологічні прояви лікувалися за допомогою паліативних підходів,

у тому числі протиепілептичними препаратами, антихолінергічними препаратами для полегшення дистонії та тремору, а також антидепресантами або антипсихотичними препаратами для лікування розладів настрою та психозу [4].

Згодом як таргетну терапію запропоновано міглустат, невелику молекулу іміноцукру, яка пригнічує синтез глікосфінголіпідів [6,19]. З моменту його першого схвалення в Європі в 2009 р. клінічний досвід застосування міглустату в лікуванні НПС різко збільшився [4,18,24]. У деяких пацієнтів міглустат призупиняє або послаблює прогресування захворювання, повідомляється про поліпшення або стабілізацію основних неврологічних проявів у когортних дослідженнях та серії випадків на основі шкал інвалідності НПС, які оцінюють типові неврологічні симптоми [20], але існують обмеження в застосуванні цього препарату [7,16].

За останніми даними, гідроксипропіл- β -циклодекстрин (НПСД) є новою можливою опцією в лікуванні НПС, оскільки він може мінімізувати неврологічне пошкодження, зменшити симптоми та затримати прогресування хвороби. Незважаючи на багатообіцяючі результати, застосування НПСД має кілька обмежень для лікування НПС. По-перше, для індукції терапевтичної відповіді та подальшого очищення від холестерину потрібна надзвичайно висока концентрація препарату. По-друге, неврологічні симптоми можна полегшити лише інтратекальним введенням препарату, оскільки він не здатний долати гематоенцефалічний бар'єр. Нарешті, побічні ефекти, у тому числі втрата слуху, спостерігалися після введення ви-

соких доз препарату. Через ці обмеження оптимальну дозу та інтервали дозування НПСД ще належить визначити, що потребує подальших досліджень [4].

Також використовується немедикаментозне лікування, що включає фізичну реабілітацію [11], кетогенну діету [8] і вживання антиоксидантів [14], що в експериментальних дослідженнях показали певні результати.

Висновки

Важливу роль у пошуку хворих із хворобою НПС відіграють лікарі первинної ланки, які в разі виявлення типових для хвороби симптомів мають направляти пацієнтів на консультацію до генетиків. Поширення знань щодо цієї хвороби дасть змогу скоротити шлях від першого симптому до встановлення діагнозу. Застосування індексу підозри на НПС у пацієнтів із групи ризику за типовими клінічними ознаками може стати цінним інструментом для виявлення цієї хвороби.

Менеджмент таких пацієнтів складний, потребує мультидисциплінарного підходу із залученням вузьких спеціалістів і дає змогу лише сповільнити прогресування хвороби. Саме тому рання діагностика хвороби НПС критично важлива, адже розпочате якомога раніше специфічне лікування дає шанс загальмувати розвиток ускладнень, а також за допомогою медико-генетичного консультування в сім'ї є можливість планувати наступні вагітності з урахуванням цієї хвороби.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Berezenko VS, Krat VV, Zadoroznaja TD, Andrusishina IM. (2021). Peculiarities of clinical course of Wilson's disease in children. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 4 (116): 6–12. [Березенко ВС, Крат ВВ, Задорожня ТД, Андрусишина ІМ. (2021). Особливості клінічного перебігу хвороби Вільсона в дітей. *Сучасна педіатрія. Україна.* 4 (116): 6–12]. doi: 10.15574/SP.2021.116.6.
- Bonnot O, Klünemann HH, Velten C, Torres Martin JV, Walterfang M. (2019). Systematic review of psychiatric signs in Niemann–Pick disease type C. *The world journal of biological psychiatry: the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry.* 20 (4): 320–332. <https://doi.org/10.1080/15622975.2018.1441548>.
- Burlina A. (2014). Niemann–Pick disease type C: introduction and main clinical features. *Journal of neurology.* 261; 2 (2): S525–S527. <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7382-z>.
- Cariati I, Masuelli L, Bei R, Tancredi V, Frank C, D'Arcangelo G. (2021). Neurodegeneration in Niemann–Pick Type C Disease: An Updated Review on Pharmacological and Non-Pharmacological Approaches to Counteract Brain and Cognitive Impairment. *International journal of molecular sciences.* 22 (12): 6600. <https://doi.org/10.3390/ijms22126600>.
- DiLazzaro V, Marano M, Florio L, De Santis S. (2016). Niemann–Pick type C: focus on the adolescent/adult onset form. *The International journal of neuroscience.* 126 (11): 963–971. <https://doi.org/10.3109/00207454.2016.1161623>.
- Erickson RP. (2007). A first therapy for Niemann–Pick C. *The Lancet. Neurology.* 6 (9): 748–749. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70198-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70198-9).
- Geberhiwot T, Moro A, Dardis A, Ramaswami U, Sirrs S et al. (2018). Consensus clinical management guidelines for Niemann–Pick disease type C. *Orphanet journal of rare diseases.* 13 (1): 50. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0785-7>.
- Höller A, Albrecht U, Baumgartner Sigl S, Zöggeler T, Ramoser G, Bernar B, Karall D, Scholl–Bürgi S. (2021). Successful implementation of classical ketogenic dietary therapy in

- a patient with Niemann–Pick disease type C. *Mol. Genet. Metab. Rep.* 27: 100723. doi: 10.1016/j.ymgmr.2021.100723.
9. Jiang X, Sidhu R, Mydock–McGrane L et al. (2016). Development of a bile acid-based newborn screen for Niemann–Pick disease type C. *Sci Transl Med.* 8: 337ra363.
 10. Jiang X, Sidhu R, Porter FD et al. (2011). A sensitive and specific LC-MS/MS method for rapid diagnosis of Niemann–Pick C1 disease from human plasma. *J Lipid Res.* 52: 1435–1445.
 11. Marín T, Contreras P, Castro JF, Chamorro D, Balboa E, Bosch–Morató M, Muñoz FJ, Alvarez AR, Zanlungo S. (2014). Vitamin E dietary supplementation improves neurological symptoms and decreases c-Abl/p73 activation in Niemann–Pick C mice. *Nutrients.* 6: 3000–3017. doi: 10.3390/nu6083000.
 12. Mazzacuva F, Mills P, Mills K et al. (2016). Identification of novel bile acids as biomarkers for the early diagnosis of Niemann–Pick C disease. *FEBS Lett.* 590: 1651–1662.
 13. Mengel E, Klunemann HH, Lourenc_o CM, Hendriksz CJ, Sedel F, Walterfang M, Kolb SA. (2013). Niemann–Pick disease type C symptomatology: an expert-based clinical description. *Orphanet J Rare Dis.* 8:166.
 14. Palmieri M, Cariati I, Scimeca M, Pallone G, Bonanno E, Tancredi V, D'Arcangelo G, Frank C. (2019). Effects of short-term aerobic exercise in a mouse model of Niemann–Pick type C disease on synaptic and muscle plasticity. *Annali dell'Istituto superiore di sanita.* 55 (4): 330–337. https://doi.org/10.4415/ANN_19_04_05.
 15. Patterson M. (2020, Dec 10). Niemann–Pick Disease Type C. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA et al, editors. *GeneReviews*®. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1296/>.
 16. Patterson MC, Clayton P, Gissen P, Anheim M, Bauer P et al. (2017). Recommendations for the detection and diagnosis of Niemann–Pick disease type C: An update. *Neurology. Clinical practice.* 7 (6): 499–511. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000399>.
 17. Patterson MC, Mengel E, Wijburg FA et al. (2013). Disease and patient characteristics in NP-C patients: findings from an international disease registry. *Orphanet J Rare Dis.* 8: 12.
 18. Patterson MC, Vecchio D, Jacklin E, Abel L, Chadha–Boreham H et al. (2010). Long-term miglustat therapy in children with Niemann–Pick disease type C. *Journal of child neurology.* 25 (3): 300–305. <https://doi.org/10.1177/0883073809344222>.
 19. Patterson MC, Vecchio D, Prady H, Abel L, Wraith JE. (2007). Miglustat for treatment of Niemann–Pick C disease: a randomised controlled study. *The Lancet. Neurology.* 6 (9): 765–772. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70194-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70194-1).
 20. Pineda M, Walterfang M, Patterson MC. (2018). Miglustat in Niemann–Pick disease type C patients: a review. *Orphanet journal of rare diseases.* 13 (1): 140. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0844-0>.
 21. Santos–Lozano A, Villamandos García D, Sanchis–Gomar F, Fiuza–Lucas C, Pareja–Galeano H, Garatachea N, Nogales Gadea G, Lucia A. (2015). Niemann–Pick disease treatment: a systematic review of clinical trials. *Annals of translational medicine.* 3 (22): 360. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2015.12.04>.
 22. Spiegel R, Raas–Rothschild A, Reish O, Regev M, Meiner V et al. (2009). The clinical spectrum of fetal Niemann–Pick type C. *American journal of medical genetics.* 149A (3); A: 446–450. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32642>.
 23. Stampfer M, Theiss S, Amraoui Y et al. (2013). Niemann–Pick disease type C clinical database: cognitive and coordination deficits are early disease indicators. *Orphanet J Rare Dis.* 8: 35.
 24. Szakszon K, Szegedi I, Magyar A, Oláh E, Andrejkovics M, Balla P, Lengyel A, Berényi E, Balogh I. (2014). Complete recovery from psychosis upon miglustat treatment in a juvenile Niemann–Pick C patient. *European journal of paediatric neurology: official journal of the European Paediatric Neurology Society.* 18 (1): 75–78. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2013.08.002>.
 25. Vanier MT, Latour P. (2015). Laboratory diagnosis of Niemann–Pick disease type C: the filipin staining test. *Methods in cell biology.* 126: 357–375. <https://doi.org/10.1016/bs.mcb.2014.10.028>.
 26. Wijburg FA, Sedel F, Pineda M, Hendriksz CJ, Fahey M et al. (2012). Development of a suspicion index to aid diagnosis of Niemann–Pick disease type C. *Neurology.* 78 (20): 1560–1567. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182563b82>.
 27. Wraith JE, Sedel F, Pineda M, Wijburg FA, Hendriksz CJ et al. (2014). Niemann–Pick type C Suspicion Index tool: analyses by age and association of manifestations. *Journal of inherited metabolic disease.* 37 (1): 93–101. <https://doi.org/10.1007/s10545-013-9626-y>.

Відомості про авторів:

Сінчук Наталія Іванівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії №2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0003-3062-0393>.

Демянишина Валерія Валеріївна — к.мед.н., асистент каф. педіатрії №2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0003-0699-0984>.

Стаття надійшла до редакції 11.08.2022 р., прийнята до друку 20.10.2022 р.