

Течение болезни Ниманна – Пика типа А/В на фоне трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

И.М. Мельникова✉, <https://orcid.org/0000-0002-3621-8875>, imyar@mail.ru

А.А. Павликов, <https://orcid.org/0009-0009-9920-6079>, alexpavlicov@mail.ru

Е.К. Борисова, <https://orcid.org/0009-0008-7013-4465>, borisovaliza0@yandex.ru

Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

Резюме

Болезнь Ниманна – Пика типа А/В (НПАВ) представляет собой редкое тяжелое наследственное заболевание из группы болезней накопления с дефектом в гене кислой сфингомиелиназы (ASMD). Симптомы поражения нервной системы и внутренних органов манифестируют в младенчестве, приводя к инвалидизации, летальным исходам в детском возрасте. НПАВ пока неизлечимо. Для оптимального ведения заболевания требуется многопрофильная команда врачей, специалистов. Основой терапии является устранение существующих / формирующихся осложнений, симптоматическое лечение. Ожидается, что заместительная ферментная терапия в качестве средства, модифицирующего течение данного заболевания, замедлит прогрессирование патологических проявлений болезни, не связанных с поражением центральной нервной системы. В лечении ASMD описаны единичные случаи применения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), что является одним из новых методов, направленных на нормализацию уровня кислой сфингомиелиназы, показателей крови, а также на уменьшение степени выраженности патологических висцеральных проявлений. Однако развитие осложнений при проведении ТГСК, отсутствие положительного лечебного эффекта при тяжелом поражении ЦНС не позволяет широко внедрить данный метод. Учитывая противоречивость данных об эффективности ТГСК при ASMD, требуются дальнейшие клинические исследования. Анализ наблюдаемых авторами 2 клинических случаев НПАВ у детей из одной семьи позволил выявить отличия в течении и исходах заболевания при верификации диагноза при рождении с последующей ТГСК. Трудности диагностики данной крайне редкой патологии, требующей мультидисциплинарного подхода, обосновывают необходимость совершенствования методов ранней диагностики, в том числе организации определения генетического риска, внедрения пренатального генетического тестирования до беременности.

Ключевые слова: дети, болезнь Ниманна – Пика А/В, лизосомальные болезни, диагностика, трансплантация стволовых гемопоэтических клеток

Для цитирования: Мельникова ИМ, Павликов АА, Борисова ЕК. Течение болезни Ниманна – Пика типа А/В на фоне трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Медицинский совет*. 2024;18(11):268–274. <https://doi.org/10.21518/ms2024-240>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Course of Niemann – Pick disease type A/B in the context of hematopoietic stem cell transplantation

Irina M. Melnikova✉, <https://orcid.org/0000-0002-3621-8875>, imyar@mail.ru

Alexandr A. Pavlikov, <https://orcid.org/0009-0009-9920-6079>, alexpavlicov@mail.ru

Elizaveta K. Borisova, <https://orcid.org/0009-0008-7013-4465>, borisovaliza0@yandex.ru

Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

Abstract

Niemann – Pick disease type A/B (NPAB) is a rare severe inherited disease from the group of accumulation diseases with a defect in the acid sphingomyelinase gene (Niemann-Pick disease types B, A/B) (ASMD). Symptoms of damage to the nervous system and internal organs manifest in infancy, leading to disability, fatalities in childhood. NPAB is so far incurable. Optimal management of the disease requires a multidisciplinary team of physicians, specialists. The basis of therapy is the elimination of existing/forming complications, symptomatic treatment. Enzyme replacement therapy as a means of modifying the course of this disease is expected to slow down the progression of pathologic manifestations of the disease not related to the central nervous system lesions. Single cases of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) have been described in the treatment of ASMD, which is one of the new methods aimed at normalizing the level of acid sphingomyelinase, blood parameters, as well as reducing the severity of pathological visceral manifestations. However, the development of complications during HSCT, absence of positive therapeutic effect in severe CNS lesions does not allow to widely implement this method. Taking into account the contradictory data on the efficacy of HSCT in ASMD, further clinical studies are required. Analysis of 2 clinical cases of NPAB in children from the same family allowed us to reveal differences in the course and outcomes of the disease at verification of the diagnosis at birth followed by HSCT. Difficulties in diagnosing this extremely rare pathology, which requires a multidisciplinary approach, justify the need to improve methods of early diagnosis, including the organization of genetic risk determination, introduction of prenatal genetic testing before pregnancy.

Keywords: children, Niemann – Pick A/B disease, lysosomal diseases, diagnosis, hematopoietic stem cell transplantation

For citation: Melnikova IM, Pavlikov AA, Borisova EK. Course of Niemann – Pick disease type A/B in the context of hematopoietic stem cell transplantation. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(11):268–274. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-240>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Ниманна – Пика представляет собой панэтническое, крайне редкое мультисистемное наследственное заболевание из группы болезней накопления с аутосомно-рецессивным механизмом передачи, имеющее в своей природе мутации в гене кислой сфингомиелиназы (SMPD1) при типах А, В, А/В и внутриклеточного транспортера холестерина (NPC 1,2) при типе С [1–5]. Это прогрессирующее и потенциально ограничивающее жизнь метаболическое заболевание, возраст начала которого варьируется от первого дня или первых месяцев жизни до зрелого возраста. Клинические особенности, время начала и тяжесть болезни Ниманна – Пика могут существенно различаться у разных подтипов и даже в семьях с идентичными генетическими изменениями: от малосимптомного (трудно диагностируемого) течения до быстро прогрессирующего ухудшения в состоянии, приводящего к преждевременной смерти [1, 6–8].

Первым эту болезнь описал в 1914 г. Альберт Ниманн в своей статье «Неизвестная клиническая картина». Затем, в 1922–1926 гг., Людвиг Пик установил специфические патологоанатомические изменения в органах, характерные для данного заболевания.

Болезнь Ниманна – Пика тип А, В, А/В (acid sphingomyelinase deficiency, ASMD) – это группа заболеваний, обусловленных недостаточной активностью фермента кислой сфингомиелиназы. Частота встречаемости типов А и В составляет с предполагаемой распространенностью в мире 1 : 100000–1000000 рождений. Выявлена более высокая частота некоторых специфических патогенных вариантов SMPD1 в определенных этнических группах с частотой заболевания 1 : 4000. Кислая сфингомиелиназа – это лизосомальная липидгидролаза, необходимая для расщепления сфинголипида, сфингомиелина до церамида и фосфохолина. Точная патофизиология ASMD недостаточно изучена. Поскольку заболевание развивается на уровне лизосом, ряд аномалий может быть напрямую связан с дисфункцией этих органелл, включая дефекты эндоцитоза / экзоцитоза, аутофагию и оборот макромолекул. Первоначальное накопление лизосомального сфингомиелина приводит к накоплению в лизосомах других липидов, наиболее заметным из которых является холестерин [9, 10].

Болезнь Ниманна – Пика типа А представляет собой тяжелую раннюю форму заболевания с манифестацией на первом году жизни и прогрессирующим нейровисцеральным дефицитом с гепатоспленомегалией. Первоначально больные с данной формой классифицировались как инфантильный нейровисцеральный тип. Известно, что при типе А неврологические нарушения с раннего возраста постепенно приводят не только к полной

обездвиженности детей, но и к неспособности полноценного питания в силу гипотонии и аспирации, что приводит в конечном итоге к кахексии и необходимости в парентеральном питании. Отложение липидов в легких проявляется тяжелым респираторным поражением нижних дыхательных путей, что нередко становится причиной летального исхода. Поражение печени и селезенки осложняется не просто их значительным увеличением, а в первую очередь печеночной недостаточностью, геморрагическим синдромом. Прогессирующее полиорганное поражение приводит к летальному исходу пациентов в возрасте до 3 лет [3, 4].

Болезнь Ниманна – Пика типа В – это хроническая висцеральная форма с началом в более старшем возрасте, проявляющаяся гепатоспленомегалией, поражением легких, остеопенией и дислипидемией. Первоначально больные с этим заболеванием относились к хроническому висцеральному типу. Вовлечение легких является ведущим при данном типе, протекает разнообразно от малосимптомных форм до развития аспирационной пневмонии, прогрессирующего интерстициального поражения легких, дыхательной недостаточности, приводящей к летальному исходу. Печеночная дисфункция нередко заканчивается формированием фиброза. Однако, несмотря на нарушение функций перечисленных органов, диапазон фенотипических проявлений болезни позволяет многим пациентам доживать до зрелого возраста [11–14].

Комбинированная форма болезни Ниманна – Пика А/В также относится к ASMD. Это собирательное заболевание сохраняет в себе клинические проявления типов А и В. Ранее это заболевание классифицировалось как инфантильный нейровисцеральный тип болезни Ниманна – Пика. Фенотипический вариант таких пациентов соответствует висцеральной форме в сочетании с медленно прогрессирующими неврологическими симптомами, варьирующими от легкой гипотонии или гипорефлексии до тяжелых прогрессирующих неврологических нарушений, таких как атаксия, спастичность и снижение когнитивных способностей. Именно благодаря разнообразию форм и позднему дебюту, продолжительность жизни при комбинированной форме превышает таковую при типе А. Пациенты доживают до раннего детства, а иногда и до зрелого возраста [15, 16].

ASMD имеет ряд лабораторно-инструментальных проявлений, часть из них неспецифичны. Биопсия костного мозга и тканей не рекомендуется для диагностики, однако взрослым пациентам ее часто проводят из-за подозрения на злокачественное новообразование при необъяснимой спленомегалии. В костном мозге у пациентов с ASMD обнаруживаются пенистые макрофаги («клетки Ниманна – Пика»)

и/или типичные «гистиоциты цвета морской волны». Но эти накопительные клетки не специфичны для ASDM.

Среди многообразия методов диагностики заболевания ASDM, наиболее значимым и обладающим высокой специфичностью является определение активности фермента сфингомиелиназы. Диагноз устанавливается на основании выявления недостаточной или значительно сниженной активности сфингомиелиназы в лейкоцитах или фибробластах. Были разработаны мультиплексные методы MS/MS, позволяющие одновременно измерять в одном анализе lyso-SM, N-пальмитоил-О-фосфохолин-серин, lyso-Gb1 (лучший биомаркер болезни Гоше), lyso-Gb3 (биомаркер болезни Фабри) и другие лизогликофинголипиды. Такие панели доказали свою диагностическую эффективность при скрининге сфинголипидозов и болезни Ниманна – Пика. Резкое повышение уровня lyso-Gb1 позволяет быстро провести дифференциальную диагностику с болезнью Гоше, в то время как существенное повышение уровня как lyso-SM, так и N-пальмитоил-О-фосфохолин-серин является признаком ASDM [17 – 19].

Генетическое тестирование гена SMPD1 должно проводиться для подтверждения диагноза у субъектов с активностью ASM ниже нормальных референтных интервалов и позволяет проводить генетическое консультирование. Молекулярный анализ SMPD1 настоятельно рекомендуется для подтверждения диагноза ASDM. Это единственный надежный метод идентификации носителей среди членов семьи и предпочтительный метод пренатальной диагностики. На сегодняшний день описано более 346 вариантов всего гена SMPD1 [9, 20].

ASDM пока неизлечимо, но это состояние поддается лечению. Для оптимального ведения заболевания требуется многопрофильная команда врачей, специалистов (врач-педиатр, гепатолог, невролог, гематолог, пульмонолог, реабилитолог, генетик, диетолог, кардиолог, психолог, логопед и др.). Основой терапии является устранение существующих / формирующихся осложнений, симптоматическое лечение [21, 22].

Ожидается, что заместительная ферментная терапия в качестве средства, модифицирующего заболевание, замедлит прогрессирование проявлений заболевания, не связанных с поражением центральной нервной системы (ЦНС). Свою эффективность при висцеральных нарушениях без неврологических проявлений доказал препарат олипудаза альфа – вид ферментозаместительной терапии, возмещающий недостаток / дефект естественной сфингомиелиназы. Наиболее часто наблюдаемые побочные реакции на фоне лечения этим препаратом включали головную боль, кашель, диарею и артериальную гипотензию у взрослых, а также пирексию, кашель, диарею, ринит и боли в животе у детей [9, 23, 24].

Перспективным экспериментальным методом, изученным на модели лабораторных животных, является введение в структуры ЦНС (медуллярномозжечковая инъекция) адено-ассоциированного вирусного вектора, кодирующего человеческую сфингомиелиназу. Исследования показали предотвращение развития не только неврологических нарушений при своевременном введении и остановку их прогрессии, но и накопления

сфингомиелина в органах-мишенях, повышение уровня фермента в крови животных. Однако описанная методика имеет свои особенности и требует дальнейших исследований [25, 26].

В лечении болезни Ниманна – Пика типов А и А/В описаны единичные случаи применения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), которая также является одним из новых методов, корректирующей уровень фермента, висцеральные проявления и значительно улучшающей показатели крови пациентов, однако не нашедшей широкого применения ввиду осложнений и отсутствия положительного влияния на клинику поражения ЦНС. Принцип ТГСК при лизосомальных болезнях накопления заключается в трансплантации генетически нормального субстрата – клеток, которые являются постоянным источником-продуцентом фермента. Однако тяжелые нежелательные явления, такие как реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ), инфекция и дисфункция почечных канальцев, смертность, связанная с ТГСК, ограничивают применение этого метода. ТГСК может быть полезна для коррекции метаболического дефекта, улучшения показателей крови и уменьшения увеличенных объемов печени и селезенки, но не устраняет неврологические заболевания и обратные последствия задержки роста неясны. Учитывая противоречивость данных, ТГСК на сегодняшний день остается экспериментальным методом лечения при ASDM [27–30]. Но даже в контексте клинических исследований III уровня, авторы считают важным напомнить о проблеме острой нехватки доноров костного мозга.

Одним из методов терапии является применение наночастиц липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) при болезни Ниманна – Пика (в том числе типа А), исследованных на клеточной линии в лабораторных условиях. Результатом работы стало отмеченное снижение интенсивности накопления сфингомиелина в клетках, однако для практической реализации этот метод также требует дальнейших исследований [31].

Приводим собственное наблюдение 2 клинических случаев детей с болезнью Ниманна – Пика типа А/В, рожденных в одной семье. В первом случае диагноз был установлен в возрасте 5 мес. Во втором случае диагностика была проведена сразу после рождения ребенка с последующим лечением путем ТГСК.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Мальчик N. 3 года 2 мес. от 3-й беременности (1-я беременность – здоровый мальчик, 2-я беременность – замершая на 8-й нед.) родился с массой тела 3050 г, длиной 52 см, оценка по шкале Апгар 8/9. Брак неродственный. До возраста 3 мес. развивался нормально за исключением недостаточных прибавок в массу тела.

В возрасте 3 мес. пациент был госпитализирован с диагнозом «аспирационная пневмония». Спустя месяц неврологом был установлен диагноз «перинатальная энцефалопатия, гипертензионно-гидроцефальный синдром, мышечная дистония». В 4,5 мес. выявлена гепатоспленомегалия, подтвержденная на УЗИ органов брюшной полости, которая неуклонно прогрессировала до конца жизни

(табл. 1). Учитывая описанные неврологические и висцеральные нарушения, была заподозрена наследственная болезнь обмена.

По результатам обследования в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, проведенного в 5 мес. (2012 г.), обнаружены 2 гетерозиготные мутации в гене SMPD1 и снижение активности сфингомиелиназы, установлен диагноз «болезнь Ниманна – Пика тип А/В». Одновременно у обоих родителей при проведении секвенирования выявлена гетерозиготная мутация. Была назначена посиндромная и симптоматическая терапия

● **Таблица 1.** Ультразвуковые показатели размеров печени, селезенки, почек в динамике

● **Table 1.** Changes in sonographic dimensions of the liver, spleen, kidneys over time

Размеры органов	Возраст				
	9 мес.	11 мес.	1 г. 5 мес.	1 г. 9 мес.	2 г. 3 мес.
Почки, мм					
Правая	65×23×32	72×34	-	82×35	-
Левая	70×25×29	82×35	-	88×36	-
Печень, мм	90	106	118	121	147
ПД					
ЛД	47	72	79	83	94
1-й сегмент	20	24	29	30	31
Селезенка, мм	102×43	120×52	158×83	164×85	169×88

● **Таблица 2.** Показатели гемограммы в динамике наблюдения

● **Table 2.** Changes in hemogram parameters over time

Показатель	Возраст								
	5 мес.	7 мес.	9 мес.	11 мес.	1 г. 5 мес.	1 г. 7 мес.	1 г. 9 мес.	2 г. 3 мес.	2 г. 5 мес.
Нб, г/л	121	99	107	114	104	127	123	93	71-115
RBC, $\times 10^{12}/л$	4,42	3,95	3,88	4,24	3,84	4,58	4,49	3,41	2,56–3,98
WBC, $\times 10^9/л$	17,5	9,4	11,4	4,16	5,25	7,01	8,1	2,53	1,1–7,6
PLT, $\times 10^9/л$	333	191	186	128	113	141	147	88	31–95

● **Таблица 3.** Динамика показателей биохимического анализа крови

● **Table 3.** Changes in biochemical blood test values

Показатель	Возраст								
	5 мес.	7 мес.	9 мес.	11 мес.	1 г. 5 мес.	1 г. 7 мес.	1 г. 9 мес.	2 г. 3 мес.	2 г. 5 мес.
АСТ, Ед/л	155–251	289	380	1270	318	226	174	215	85–257
АЛТ, Ед/л	119–160	201	223	534	130	46	69	119	47–145
ГГТ, Ед/л	51 (макс)	59	91	-	92	58	67	93	64–130
ЩФ, Ед/л	549 (макс)	452	405	-	199	-	-	-	189–275
ЛДГ, Ед/л	263 (макс)	452	265	427	255	-	201	153	157–185
ОХС, ммоль/л	5,48 (макс)	6,14	6,01	-	4,51	5,59	5,91	4,42	3,83–5,97

(парентеральное, зондовое питание, диуретики, противосудорожная, обезболивающая терапия и др.).

В динамике 3 лет состояние пациента прогрессивно ухудшалось. Отмечался некорректируемый дефицит массы тела. Со стороны ЦНС наблюдались тяжелые нарушения: надъядерный офтальмопарез, синдром смешанного апноэ, симптоматическая эпилепсия, псевдобульбарный синдром, тетрапарез. В гемограмме отмечалась нарастающая панцитопения (табл. 2). В пунктате костного мозга были визуализированы клетки Ниманна – Пика. В биохимическом анализе крови отмечены стабильно повышенные уровни печеночных маркеров: АСТ, АЛТ, ГГТ, ЛДГ, холестерина (табл. 3).

Тяжелая полиорганная недостаточность, прогрессирующая сердечно-легочная недостаточность в стадии декомпенсации привели к летальному исходу ребенка в возрасте 3 лет 2 мес.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

Под нашим наблюдением с 2018 г. находится девочка Х., 6 лет. Родилась от 5-й беременности (1-я беременность – здоровый мальчик, 2-я беременность – замершая на 8-й нед., 3-я беременность – больной мальчик с НПАВ (умер); 4-я беременность – здоровый мальчик). В роддоме взят материал для прицельного обследования, выявлены 2 гетерозиготные мутации в гене SMPD1 и снижение активности фермента сфингомиелиназы. С рождения был установлен диагноз «болезнь Ниманна – Пика тип А/В».

В возрасте 2 нед. размеры печени умеренно превышали среднестатистические возрастные. В 2,5 мес. отмечен синдром двигательных нарушений по дистоническому

типу. На инициальной МРТ в 8 мес. зафиксирована тотальная лейкопатия белого вещества больших полушарий, характерная для нейродегенеративного заболевания.

В возрасте 8 мес. пациентка поступила в центр пересадки костного мозга больницы Хадасса, Иерусалим, Израиль. Донор – подходящий чужеродный, совпадение 10/10 (по результатам типирования). Непосредственная инфузия донорского материала прошла без осложнений и клетки прижились к концу 1-го мес. Однако на фоне лечения развился целый ряд осложнений (лихорадка на фоне нейтропении, мукозит). Кроме того, отмечались тяжелые эпизоды реакции «трансплантат против хозяина», требующие реанимационных мероприятий (профузная диарея, высокая лихорадка, обезвоживание, желудочно-кишечное кровотечение и др.). Спустя 7 мес. от момента ТКК выявлен эрозивный колит. Перенесла сепсис с инфекционно-токсическим шоком (*Klebsiella pneumoniae*). В результате проведенной МРТ (через 9 мес. от момента ТКК) отмечена отрицательная динамика в виде атрофической вентрикуломегалии, редукции объема вещества обоих полушарий, хронической субдуральной гематомы на фоне быстрого уменьшения объема мозга.

За время наблюдения в течение 5 лет неврологические нарушения прогрессируют и, помимо задержки нервно-психического развития и формирования тетрапареза с контрактурами в исходе, появились эпизоды апноэ. С 2 лет 8 мес. начали отмечаться различные по проявлениям эпизоды эпилептической активности до 10 раз в сут., по поводу чего были назначены противосудорожные препараты на постоянной основе. Вследствие псевдобульбарного синдрома проводилось смешанное парентерально-энтеральное питание с использованием гастростомы, на котором пациентка находится до сих пор. Ребенок получал фентанил, омепразол, урсолит, препараты кальция, колекальциферол, клоназепам, оксикодон, трамадол.

В возрасте 4 лет 10 мес. в ходе плановой госпитализации в ГБУЗ МО «НИКИ детства Минздрава МО» на основании клинического обследования и данных лабораторно-инструментальных исследований пациентке

● **Таблица 4.** Динамика активности сфингомиелиназы

● **Table 4.** Changes in sphingomyelinase activity

Возраст	15 дней (до пересадки)	5 лет 2 мес. (после пересадки)	Референсные значения
Активность сфингомиелиназы, мкмоль/л/ч	0,43	1,49	1,5–25

● **Таблица 5.** Основные показатели гемограммы в динамике наблюдения

● **Table 5.** Changes in basic hemogram parameters

Показатель	Возраст								
	15 дней	7 мес.	1 г. 1 мес.	2 г. 6 мес.	3 г.	3 г. 6 мес.	4 г. 4 мес.	4 г. 8 мес.	5 лет 5 мес.
Hb, г/л	155	-	101	99	100	95	92	114	127
RBC, $\times 10^{12}/л$	4,61	-	3,24	3,51	3,4	3,27	2,9	3,75	5,04
WBC, $\times 10^9/л$	18,0	12,0	5,5	6,0	6,2	7,0	2,9	9,0	5,2
PLT, $\times 10^9/л$	582	247	307	268	208	188	175	264	185

установлен основной диагноз «болезнь Ниманна – Пика, тип А/В. Состояние после трансплантации костного мозга от 05.03.2019, осложненное реакцией «трансплантат против хозяина», кожная форма, гастроинтестинальная форма 4-й ст. (в анамнезе); сепсис, инфекционно-токсический шок (в анамнезе). Вялый тетрапарез. Грубые контрактуры в лучезапястных, голеностопных, коленных суставах. Идиопатическая фокальная эпилепсия. Умственная отсталость. Гипергликемия. Гиперхолестеринемия».

Осложнения: Синдром нарушенного кишечного всасывания. Зависимость от парентерального питания. Минеральная болезнь костной ткани. Патологические переломы бедренных костей в анамнезе. Нарушение эвакуации мокроты из дыхательных путей.

Сопутствующий диагноз: носитель центрального венозного катетера в правой подключичной вене от 11.2020. Носитель гастростомы от 09.2020. Паллиативная помощь. Недостаточность митрального клапана 1,5–2-й ст. Недостаточность трикуспидального клапана 2-й ст. СН 0 ст. ФК 1-й ст. по NYHA.

В динамике наблюдения активность фермента сфингомиелиназы увеличилась до нижней границы нормы (табл. 4), нормализовались показатели гемограммы (табл. 5), отмечена положительная динамика в отношении гепатоспленомегалии и печеночных показателей при сохранении умеренного повышения щелочной фосфатазы и холестерина (табл. 6).

Сложность наблюдаемых нами случаев заключается не только в том, что у обоих детей в семье последовательно было диагностировано орфанное заболевание, установление которого возможно только в специализированных центрах при условии мультидисциплинарного подхода, но и в необходимости совершенствования методов ранней диагностики, организации определения генетического риска и проведения пренатального генетического тестирования до беременности. Генетическое консультирование (включая обсуждение потенциальных рисков для потомства и репродуктивных возможностей) следует предлагать молодым взрослым, которые имеют заболевание, являются носителями или подвержены риску стать носителями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При ведении пациентов с подозрением на болезнь Ниманна – Пика необходимо принимать во внимание тяжесть течения патологии с ее возможным ранним летальным исходом, трудность дифференциальной диагностики,

- **Таблица 6.** Динамика биохимических показателей крови в течение 5 лет
 ● **Table 6.** Changes in biochemical blood test values over 5 years

Показатель	Возраст								
	15 дн.	7 мес.	1 г. 11 мес.	2 г. 6 мес.	3 г.	3 г. 6 мес.	4 г. 4 мес.	4 г. 8 мес.	5 лет 5 мес.
АСТ, Ед/л	50,2	324	47	67	58	74	111	70	18
АЛТ, Ед/л	11,7	519	102	55	48	87	85	73	27
ГГТ, Ед/л	47,5	-	59	47	39	48	81	74	26
ЩФ, Ед/л	462	-	616	489	554	364	486	707	428
ЛДГ, Ед/л	401	-	514	-	-	106	358	135	-
Креатинин, мкмоль/л	-	-	<13	46	51	50	41	54	82
ОХС, ммоль/л	4,4	-	-	6,6	4,9	5,0	4,4	6,1	-
Общий белок, г/л	47	-	61	70	58	68	65	61	72
Глюкоза, ммоль/л	-	-	-	-	6,3	6,6	5,0	5,4	-

вследствие большого фенотипического сходства с другими болезнями накопления. Следует надеяться, что активно ведущиеся высокотехнологические разработки по лечению детей с ASMD, в частности генная терапия, поиск методов лечения, влияющих на неврологические проявления, позволят в недалеком будущем сделать прогноз для этого заболевания не столь фатальным [3].

Повышение осведомленности специалистов здравоохранения наряду с расширением федерального регистра

позволяет говорить о перспективе внедрения болезни Ниманна – Пика в программу расширенного неонатального скрининга для своевременного выявления заболевания и реализации терапии в доклиническую стадию, что в будущем позволит значительно улучшить качество жизни пациентов с этим заболеванием.



Поступила / Received 15.04.2024
 Поступила после рецензирования / Revised 22.05.2024
 Принята в печать / Accepted 29.05.2024

Список литературы / References

- Pfrieger FW. The Niemann-Pick type diseases – A synopsis of inborn errors in sphingolipid and cholesterol metabolism. *Prog Lipid Res.* 2023;90:101225. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2023.101225>.
- Кузенкова ЛМ, Намазова-Баранова ЛС, Студеникин ВМ, Геворкян АК, Вашакмадзе НД, Мамедьяров АМ, Подклетнова ТВ. 100 лет болезни Ниманна – Пика: что нового? *Эффективная фармакотерапия.* 2015;(3):10–15. Режим доступа: <https://umedp.ru/upload/iblock/a46/a46af28f4dfe922aeaf4fa0770c05a35.pdf>.
- Кузенкова ЛМ, Намазова-Баранова ЛС, Студеникин ВМ, Геворкян АК, Вашакмадзе НД, Мамедьяров АМ, Подклетнова ТВ. 100 years of Niemann-Pick Disease: What's new? *Effective Pharmacotherapy.* 2015;(3):10–15. (In Russ.) Available at: <https://umedp.ru/upload/iblock/a46/a46af28f4dfe922aeaf4fa0770c05a35.pdf>.
- Семьякина АН, Букина ТМ, Курбатов МБ, Воскобоева ЕЮ, Воинова ВЮ, Яблонская МИ и др. Болезнь Ниманна-Пика типа А у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2008;53(4):52–57. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/juaqjz>.
- Semyachkina AN, Bukina TM, Kurbatov MB, Voskoboieva EYu, Voinova VYu, Yablonskaya MI et al. Niemann-Pick A disease in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2008;53(4):52–57. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/juaqjz>.
- Bajwa H, Azhar W. Niemann-Pick Disease. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556129/>.
- Pinto C, Sousa D, Ghilas V, Dardis A, Scarpa M, Macedo MF. Acid Sphingomyelinase Deficiency: A Clinical and Immunological Perspective. *Int J Mol Sci.* 2021;22(23):12870. <https://doi.org/10.3390/ijms222312870>.
- Рахмаева РФ, Сагеева ГИ, Артыкова НА, Мингачева НР, Данилаева НМ, Камалова АА. Перинатальная форма болезни Ниманна–Пика тип С на фоне субстрат-редуцирующей терапии. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2023;68(5):73–77. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2023-68-5-73-77>.
- Rakhmaeva RF, Sageeva GI, Artykova NA, Mingacheva NR, Danilaeva NM, Kamalova AA. Perinatal form of Niemann–Pick disease type C on the background of substrate-reducing therapy. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2023;68(5):73–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2023-68-5-73-77>.
- Дегтярева АВ, Михайлова СВ, Захарова ЕЮ, Туманова ЕЛ, Куликова НВ, Прошлякова ТЮ. Неонатальный холестаз – одно из ранних проявлений болезни Ниманна–Пика тип С. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского.* 2017;96(1):164–170. Режим доступа: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/356/2017_1_4838.pdf.
- Degtyareva AV, Mihaylova SV, Zaharova EY, Tumanova EL, Kulikova NV, Proshlyakova TY. Neonatal cholestasis – one of the earliest manifestations of Niemann–Pick disease type C. *Pediatrriya – Zhurnal im G.N. Speranskogo.* 2017;96(1):164–170. (In Russ.) Available at: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/356/2017_1_4838.pdf.
- Viana Dos Santos R, das Neves Ferreira T, Oliveira de Almeida D, Brito da Silva Fatal L, Queiroz Araujo EM. Nutrition management of Niemann Pick disease type C: A case report. *Endocr Regul.* 2021;55(4):238–241. <https://doi.org/10.2478/enr-2021-0026>.
- Geberhiwot T, Wasserstein M, Wanninayake S, Bolton SC, Dardis A, Lehman A 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. <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02686-6>.
- Breiden B, Sandhoff K. Mechanism of Secondary Ganglioside and Lipid Accumulation in Lysosomal Disease. *Int J Mol Sci.* 2020;21(7):2566. <https://doi.org/10.3390/ijms21072566>.
- Capron T, Trigui Y, Gautier C, Puech B, Chanez P, Reynaud-Gaubert M. Respiratory impairment in Niemann-Pick B disease: Two case reports and review for the pulmonologist. *Respir Med Res.* 2019;76:13–18. <https://doi.org/10.1016/j.resmer.2019.05.001>.
- Schuchman EH, Desnick RJ. Types A and B Niemann–Pick disease. *Mol Genet Metab.* 2017;120(1-2):27–33. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.12.008>.
- Sousa Martins R, Rocha S, Guimas A, Ribeiro R. Niemann–Pick type B: A rare cause of interstitial lung disease. *Cureus.* 2022;14(1):e21230. <https://doi.org/10.7759/cureus.21230>.
- Thurberg BL, Wasserstein MP, Schiano T, O'Brien F, Richards S, Cox GF, McGovern MM. Liver and skin histopathology in adults with acid sphingomyelinase deficiency (Niemann–Pick disease type B). *Am J Surg Pathol.* 2012;36(8):1234–1246. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31825793ff>.

15. Pavlů-Pereira H, Asfaw B, Poupctová H, Ledvinová J, Sikora J, Vanier MT 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 Inher Metab Dis*. 2005;28(2):203–227. <https://doi.org/10.1007/s10545-005-5671-5>.
16. Hu J, Maegawa GHB, Zhan X, Gao X, Wang Y, Xu F et al. Clinical, biochemical, and genotype-phenotype correlations of 118 patients with Niemann-Pick disease Types A/B. *Hum Mutat*. 2021;42(5):614–625. <https://doi.org/10.1002/humu.24192>.
17. McGovern MM, Wasserstein MP, Bembi B, Giugliani R, Mengel KE, Vanier MT et al. Prospective study of the natural history of chronic acid sphingomyelinase deficiency in children and adults: eleven years of observation. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):212. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01842-0>.
18. Voorink-Moret M, Goorden SMI, van Kuilenburg ABP, Wijburg FA, Ghauharali-van der Vlugt JMM, Beers-Stet FS et al. Rapid screening for lipid storage disorders using biochemical markers. Expert center data and review of the literature. *Mol Genet Metab*. 2018;123(2):76–84. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.12.431>.
19. Polo G, Burlina AP, Ranieri E, Colucci F, Rubert L, Pascarella A et al. Plasma and dried blood spot lysosphingolipids for the diagnosis of different sphingolipidoses: a comparative study. *Clin Chem Lab Med*. 2019;57(12):1863–1874. <https://doi.org/10.1515/cclm-2018-1301>.
20. Горбунова ВН, Бучинская НВ. Лизосомные болезни накопления. Сфинголипидозы – сфингомиелиновый липидоз, или болезнь Ниманна – Пика, болезнь Вольмана. *Педиатрия*. 2022;13(4):5–27. <https://doi.org/10.17816/PED1345-27>.
21. Borie R, Crestani B, Guyard A, Lidove O. Interstitial lung disease in lysosomal storage disorders. *Eur Respir Rev*. 2021;30(160):200363. <https://doi.org/10.1183/16000617.0363-2020>.
22. Pinto C, Sousa D, Ghilas V, Dardis A, Scarpa M, Macedo MF. Acid Sphingomyelinase Deficiency: A Clinical and Immunological Perspective. *Int J Mol Sci*. 2021;22(23):12870. <https://doi.org/10.3390/ijms222312870>.
23. Wasserstein M, Lachmann R, Hollak C, Arash-Kaps L, Barbato A, Gallagher RC 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. <https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.03.021>.
24. Diaz GA, Giugliani R, Guffon N, Jones SA, Mengel E, Scarpa M et al. Long-term safety and clinical outcomes of olipudase alfa enzyme replacement therapy in pediatric patients with acid sphingomyelinase deficiency: two-year results. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):437. <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02587-0>.
25. Samaranch L, Pérez-Cañamás A, Soto-Huelin B, Sudhakar V, Jurado-Arjona J, Hadaczek P et al. Adeno-associated viral vector serotype 9-based gene therapy for Niemann-Pick disease type A. *Sci Transl Med*. 2019;11(506):eaat3738. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aat3738>.
26. Bu J, Ashe KM, Bringas J, Marshall J, Dodge JC, Cabrera-Salazar MA et al. Merits of combination cortical, subcortical, and cerebellar injections for the treatment of Niemann-Pick disease type A. *Mol Ther*. 2012;20(10):1893–1901. <https://doi.org/10.1038/mt.2012.118>.
27. Bazinet A, Popradi G. A general practitioner's guide to hematopoietic stem-cell transplantation. *Curr Oncol*. 2019;26(3):187–191. <https://doi.org/10.3747/co.26.5033>.
28. Tan EY, Boelens JJ, Jones SA, Wynn RF. Hematopoietic stem cell transplantation in inborn errors of metabolism. *Front Pediatr*. 2019;7:433. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00433>.
29. Miranda SR, Erlich S, Friedrich VL Jr, Haskins ME, Gatt S, Schuchman EH. Biochemical, pathological, and clinical response to transplantation of normal bone marrow cells into acid sphingomyelinase-deficient mice. *Transplantation*. 1998;65(7):884–892. <https://doi.org/10.1097/00007890-199804150-00005>.
30. Tirelli C, Rondinone O, Italia M, Mira S, Belmonte LA, De Grassi M et al. The genetic basis, lung involvement, and therapeutic options in Niemann-Pick disease: A comprehensive review. *Biomolecules*. 2024;14(2):211. <https://doi.org/10.3390/biom14020211>.
31. Schultz ML, Fawaz MV, Azaria RD, Hollon TC, Liu EA, Kunkel TJ et al. Synthetic high-density lipoprotein nanoparticles for the treatment of Niemann-Pick diseases. *BMC Med*. 2019;17(1):200. <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1423-5>.

Согласие пациентов на публикацию: родители пациентов подписали информированное согласие на публикацию данных.

Basic patient privacy consent: patients' parents signed informed consent regarding publishing data.

Вклад авторов: Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors: All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Мельникова Ирина Михайловна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии №1, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; imyar@mail.ru

Павликов Александр Александрович, к.м.н., доцент кафедры педиатрии №1, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; alexpravlicov@mail.ru

Борисова Елизавета Кирилловна, студент педиатрического факультета, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; borisovaliza0@yandex.ru

Information about the authors:

Irina M. Melnikova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics No. 1, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3621-8875>, imyar@mail.ru

Alexandr A. Pavlikov, Cand. Sci. (Med.), Associate professor of the Department of Pediatrics No. 1, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; alexpravlicov@mail.ru

Elizaveta K. Borisova, Student of the Faculty of Pediatrics, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; borisovaliza0@yandex.ru