

Н.Д. Вашакмадзе<sup>1, 2</sup>, Н.В. Журкова<sup>1</sup><sup>1</sup> НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

# Семь вопросов о болезни Ниманна – Пика

## Контактная информация:

Вашакмадзе Нато Джумберовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, руководитель отдела орфанных болезней и профилактики инвалидизирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, к. 1, тел.: +7 (499) 400- 47-33, e-mail: nato-nato@yandex.ru

Статья поступила: 20.10.2023, принята к печати: 18.12.2023

Дефицит кислой сфингомиелиназы — редкое наследственное заболевание, возникающее в результате недостаточности фермента кислой сфингомиелиназы вследствие мутаций в гене *SMPD1*. Снижение активности фермента приводит к накоплению в лизосомах сфингомиелина. Для заболевания характерна широкая вариабельность клинических проявлений — от инфантильной нейровисцеральной формы (болезнь Ниманна – Пика типа А), сопровождающейся тяжелой быстро прогрессирующей нейродегенерацией, до хронической висцеральной формы (болезнь Ниманна – Пика типа В), протекающей практически без вовлечения центральной нервной системы. Отдельно выделяется также промежуточный фенотип — хроническая нейровисцеральная форма (болезнь Ниманна – Пика типа А/В), сочетающая в себе проявления обеих этих форм — как висцеральные, так и неврологические. Течение заболевания, как правило, носит прогрессирующий мультисистемный характер из-за накопления сфингомиелина в клетках моноцитарно-макрофагальной системы, а также в клетках других типов, например гепатоцитах.

**Ключевые слова:** болезнь Ниманна – Пика типов А и В, дефицит кислой сфингомиелиназы, лизосомные болезни накопления

**Для цитирования:** Вашакмадзе Н.Д., Журкова Н.В. Семь вопросов о болезни Ниманна – Пика. Вопросы современной педиатрии. 2023;22(6):572–576. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i6.2702>

## 1. ЧТО ТАКОЕ ДЕФИЦИТ КИСЛОЙ СФИНГОМИЕЛИНАЗЫ (БОЛЕЗНЬ НИМАННА – ПИКА)?

Дефицит кислой сфингомиелиназы, или, как исторически его называют, болезнь Ниманна – Пика (БНП) типов А, А/В и В — редкое прогрессирующее заболевание из группы лизосомных болезней накопления, обусловленное недостаточностью фермента кислой сфингомиелиназы вследствие мутаций в гене сфингомиелин фосфодиэстеразы 1 (*SMPD1*) [1].

Снижение активности этого фермента приводит к накоплению сфингомиелина в лизосомах макрофагов с вторичными изменениями в холестеринном обмене. Накопление липидов в макрофагах (клетках Ниманна – Пика) происходит преимущественно в селезенке, печени, легких и головном мозге [2].

В 1914 г. немецкий педиатр Альберт Ниманн описал ребенка из семьи евреев-ашкенази, имевшего прогрессирующее поражение центральной нервной системы (ЦНС) и гепатоспленомегалию, которые привели к его смерти в возрасте 18 мес. В 1922–1927 гг. Людвиг Пик провел патологоанатомическое исследование детей, умерших до 3-летнего возраста, с гепатоспленомегалией, имевших в анамнезе прогрессирующее поражение ЦНС. Он выделил болезнь в отдельную клиническую единицу и назвал новый синдром «липоидноклеточная спленомегалия» [3–5].

## 2. КАКИЕ ФЕНОТИПЫ ВКЛЮЧАЕТ ДЕФИЦИТ КИСЛОЙ СФИНГОМИЕЛИНАЗЫ?

Ранее несколько отдельных заболеваний объединяли под общим названием БНП: болезнь типа А — острая инфантильная форма дефицита кислой сфингомиелиназы,

Nato D. Vashakmadze<sup>1, 2</sup>, Nataliya V. Zhurkova<sup>1</sup><sup>1</sup> Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

## Niemann-Pick Disease: Seven Questions about it

Acid sphingomyelinase deficiency is a rare hereditary disease caused by enzyme deficiency due to mutations in the *SMPD1* gene. Decreased enzyme activity leads to accumulation of sphingomyelin in lysosomes. This disease is characterized by wide diversity of clinical manifestations: from infantile neurovisceral form (Niemann-Pick disease type A) with severe rapidly progressive neurodegeneration to chronic visceral form (Niemann-Pick disease type B) with almost no central nervous system involvement. There is also intermediate phenotype: chronic neurovisceral form (Niemann-Pick disease type A/B) that includes manifestations two other forms, both visceral and neurological. The disease course is most commonly progressive and multi-system due to sphingomyelin accumulation in cells of the monocyte-macrophage system, as well as in other cells such as hepatocytes.

**Keywords:** Niemann-Pick disease, types A and B, acid sphingomyelinase deficiency, lysosomal storage diseases

**For citation:** Vashakmadze Nato D., Zhurkova Nataliya V. Niemann-Pick Disease: Seven Questions about it. Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2023;22(6):572–576. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i6.2702>

болезнь типа В — хроническая форма дефицита кислой сфингомиелиназы и болезнь типа С, которая биохимически, генетически и клинически отличается от болезни типов А и В. БНП типа С обусловлена мутациями в генах *NPC1* или *NPC2*, что приводит к нарушению внутриклеточного транспорта холестерина [6, 7]. Мутации в гене *SMPD1* влекут за собой накопление сфингомиелина в гепатоцитах, ретикулоэндотелиальных клетках и в некоторых случаях — в нейронах, что способствует развитию прогрессирующего мультисистемного заболевания с широким клиническим спектром неврологических и висцеральных проявлений [6, 7]. В последние годы была предложена новая терминология для фенотипов дефицита кислой сфингомиелиназы. Инфантильный нейровисцеральный фенотип БНП (тип А) приводит к летальному исходу к 3 годам. БНП типа В — это хроническая висцеральная форма, при которой отсутствуют неврологические симптомы, но имеются гепатоспленомегалия, прогрессирующее поражение печени, дыхательной и скелетной систем.

У части пациентов описана промежуточная нейровисцеральная форма заболевания, которая была названа БНП типа А/В, которая более медленно прогрессирует, чем тип А [7–9].

В соответствии с данными различных клинических исследований, можно сделать вывод о выраженной вариабельности клинической симптоматики у пациентов с дефицитом кислой сфингомиелиназы, которая иногда не позволяет однозначно определить фенотип у пациента, и даже внутри подтипов существуют значительные различия. Например, при хронической висцеральной форме (БНП типа В) описаны больные с тяжелым поражением печени, легких и/или селезенки, которым диагноз установлен в детском возрасте, а также пациенты с более легким течением болезни, у которых БНП выявлена во взрослом возрасте, без клинического прогрессирования в течение многих лет [9–11]. В рамках хронического нейровисцерального фенотипа (БНП типа А/В) у одних пациентов наблюдаются задержка развития, атаксия и/или прогрессирующая неврологическая симптоматика, а у других — нарушение обучения или поведения без каких-либо признаков прогрессирования [6].

БНП типа А наиболее часто встречается среди евреев-ашкенази. Данное заболевание сопровождается быстро прогрессирующей неврологической симптоматикой, регрессом психомоторного развития на первом году жизни, гепатоспленомегалией, поражением легких, печени, симптомом «вишневой косточки» на глазном дне. БНП типа В встречается в различных этнических группах и характеризуется поражением гепатобилиарной, дыхательной, костной систем, тромбоцитопенией, нарушением липидного обмена различной степени выраженности, отсутствием поражения ЦНС у большинства пациентов [12]. Для заболевания также характерны поражение сердечно-сосудистой системы, задержка роста, скелетные проявления, включая остеопороз и остеопению, патология зрительного анализатора [13, 14, 15].

Хронический нейровисцеральный тип БНП (промежуточный вариант БНП — А/В) характеризуется более поздней манифестацией клинической симптоматики и более медленным прогрессированием неврологических нарушений [6, 7].

### 3. КАКОВА РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЗАБОЛЕВАНИЯ?

В настоящее время нет точных данных о распространенности БНП из-за недостаточной информированности медицинского сообщества и сложности диагностики мягких форм заболевания [16].

По некоторым оценкам, распространенность составляет примерно 0,5 на 100 тыс. новорожденных. В отдельных популяциях истинная частота заболевания может быть выше. Например, БНП типа А распространена среди

евреев-ашкенази, и для данной популяции характерны три частые мутации (*c.996delC (fsP330)*, *p.L302P* и *p.R496L*), которые выявляются более чем в 90% в гене *SMPD1*.

Молекулярно-генетический скрининг на носительство этих трех мутаций у взрослых евреев-ашкенази позволяет предположить, что частота носительства — 1 из 80–100, что примерно составляет 2–3 случая на 100 тыс. живых новорожденных в этой популяции [17–19].

Распространенность данного заболевания в Нидерландах составляет 0,53 на 100 тыс. населения [20], что согласуется с данными других исследований, по результатам которых частота заболевания — от 0,5 до 1 на 100 тыс. населения [21, 22].

БНП типа В носит панэтнический характер и несколько чаще наблюдается у лиц турецкого, арабского и североафриканского происхождения.

### 4. КАКОВЫ ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ДЕФИЦИТА КИСЛОЙ СФИНГОМИЕЛИНАЗЫ?

#### Гепатомегалия и спленомегалия

Гепатомегалия и спленомегалия являются наиболее частыми проявлениями БНП типов А, В и А/В.

Спленомегалия диагностируется в 78% случаев, гепатомегалия чуть реже — в 73% [23]. Отложение сфингомиелина в печени повышает риск развития фиброза, цирроза и приводит к печеночной недостаточности и связанным с ней осложнениям.

У некоторых пациентов с БНП типа В наблюдается цирроз печени при отсутствии каких-либо клинических симптомов печеночной недостаточности [24].

Частота клинически значимого поражения печени, приводящего к развитию цирроза, у пациентов с данным заболеванием достаточно высока. Наиболее часто тяжелое поражение печени наблюдается у больных с мутацией *p.A359D* в гене *SMPD1* в гомозиготном состоянии, которая описана при среднетяжелой и тяжелой формах БНП типа В [25].

Печеночная недостаточность — одна из наиболее распространенных причин смерти пациентов с БНП типа В [25].

В биохимическом анализе крови у больных отмечают повышение уровня аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы и общего билирубина, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия [23].

Первоначальной причиной спленомегалии является инфильтрация селезенки липидсодержащими макрофагами, однако при наличии у пациента портальной гипертензии, развивающейся вследствие фиброза печени, поражение селезенки становится более выраженным. Данные изменения повышают риск кровотечения, разрыва селезенки и приводят к летальному исходу [7, 26]. Объем селезенки считается маркером тяжести заболевания, поскольку коррелирует с другими параметрами болезни (гепатомегалией, низким ростом, изменением липидного профиля и гематологическими показателями), а также оказывает значительное влияние на качество жизни пациента, ухудшая дыхательную функцию и ограничивая повседневную деятельность из-за массивной абдоминальной дистензии [6].

#### Патология дыхательной системы

У пациентов с БНП типа А в анамнезе описаны частые респираторные заболевания, в том числе рецидивирующие пневмонии [27]. Пациенты с БНП типов В и А/В жалуются на одышку, диспноэ и снижение толерантности к физической нагрузке [28].

Патология дыхательной системы при БНП обычно проявляется в виде интерстициальной болезни легких, вызванной накоплением сфингомиелина в альвеолярных и интраальвеолярных макрофагах в альвеолярной пере-

городке. Накопление субстрата приводит к деформации и утолщению альвеолярной перегородки и, соответственно, к нарушению обмена кислорода и углекислого газа [29].

Интерстициальная болезнь легких возникает в любом возрасте у большинства пациентов с БНП, но особенно часто встречается у молодых [9, 10].

Нарушение дыхательных функций характерно для всех фенотипов БНП. У части пациентов наблюдается прогрессирующее ухудшение состояния легких и развивается дыхательная недостаточность [29, 30].

В целом заболевания органов дыхания — одно из наиболее частых проявлений, которое является причиной летального исхода у пациентов с БНП типа В [26]. Сочетание гепатоспленомегалии с интерстициальным поражением легких представляется важным клиническим признаком, позволяющим заподозрить наличие у пациента БНП [26, 29, 30].

### **Задержка роста**

Многие пациенты с диагнозом БНП в детстве часто отстают в физическом развитии. Задержка роста наиболее характерна для подростков, у которых наблюдается задержка костного возраста, что соответствует позднему началу полового созревания. У большинства взрослых ( $\geq 18$  лет) рост соответствует нижней границе нормы, что свидетельствует о том, что период догоняющего роста приходится на поздний подростковый и/или ранний взрослый возраст. К зрелому возрасту у большинства пациентов рост и масса тела нормализуются [23].

Результаты исследования M. Wasserstein и соавт. показали, что у взрослых пациентов с БНП типа В в большинстве случаев выявляются остеопения или остеопороз [15]. При тяжелом течении болезни возможны патологические переломы [31]. Поражение скелетной системы является характерным клиническим признаком данного заболевания.

### **Патология сердечно-сосудистой системы**

Патология сердечно-сосудистой системы чаще возникает у взрослых пациентов, но встречается и в раннем возрасте. По данным исследования M.M. McGovern и соавт., у 59 пациентов с БНП типа В в 28% случаев выявлялись изменения на электрокардиограмме. При проведении эхокардиографии у каждого второго пациента диагностированы структурные изменения со стороны сердца [23]. У пациентов с БНП достаточно часто встречаются аномалии клапанов сердца, часть из них являются клинически незначимыми. По данным литературы, патология клапанного аппарата выявлена у 9% больных с БНП типа В [28]; имеются описания тяжелой митральной недостаточности и стеноза аорты как у детей, так и у подростков и взрослых пациентов [10, 15].

У пациентов взрослого возраста с БНП описаны выраженные нарушения липидного профиля, в связи с чем у них отмечается повышенный риск развития ранних сердечно-сосудистых нарушений: ишемической болезни сердца, инфарктов, инсультов.

Дислипидемия с низким уровнем липопротеинов высокой плотности, повышенным уровнем липопротеинов низкой плотности, гипертриглицеридемией характерна для БНП и ассоциирована с ранним развитием атеросклеротической болезни сердца [32].

Патология сердечно-сосудистой системы может возникать при БНП в том числе вследствие поражения легких [10].

### **Патология нервной системы**

Неврологическая симптоматика и прогрессирующее поражение ЦНС являются ведущими симптомами у пациентов с инфантильной формой заболевания (БНП типа А) и хронической нейровисцеральной формой (БНП типа А/В). Клинические проявления варьируют от

легкой гипотонии и гипорефлексии при БНП типа В до тяжелой, прогрессирующей неврологической симптоматики, включая регресс и утрату моторных и интеллектуальных навыков, двигательные нарушения, развитие судорожного синдрома [30].

### **Гематологическая патология**

У пациентов с БНП выявляются тромбоцитопения (чаще всего — умеренная), лейкопения и анемия различной степени тяжести.

Характерное проявление заболевания — рецидивирующий эпистаксис, также у пациентов наблюдаются субдуральные гематомы, кровохарканье, гемоторакс, меноррагии, маточные кровотечения, обильные кровотечения после хирургических вмешательств (в том числе тонзиллэктомии, аденэктомии), травм, для купирования последствий которых в ряде случаев требуется заменное переливание компонентов крови [23].

### **Патология зрения**

Наиболее часто при БНП типа А встречается симптом «вишневой косточки» — вишнево-красное пятно в области центральной ямки, выявляемое на глазном дне при офтальмоскопии. При этом у пациентов отмечается сужение полей зрения [14, 33, 34]. Достаточно часто при данном заболевании наблюдается помутнение роговицы [33].

При БНП типа В диагностируются ретинальные изменения, а также макулярные ореолы — билатерально расположенные кольцевидные образования белого цвета вокруг области центральной ямки. В части случаев также обнаруживается симптом «вишневой косточки» на глазном дне [14, 35]. При микроскопическом и гистологическом исследовании у пациентов с БНП типа В выявляется накопление липидов в ганглиозных клетках сетчатки [34].

## **5. КАКИЕ ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ХАРАКТЕРНЫ ПРИ РАЗНЫХ ФЕНОТИПАХ ЗАБОЛЕВАНИЯ?**

### **Какова клиническая картина при инфантильном нейровисцеральном фенотипе БНП (тип А)?**

БНП типа А является наиболее тяжелой формой заболевания, для которой характерны прогрессирующее поражение ЦНС с регрессом психомоторных навыков, гепатоспленомегалия, задержка физического и моторного развития, мышечная гипотония и летальный исход как следствие полиорганной недостаточности, как правило, к 3 годам [27, 36].

У большинства детей первого года жизни гепатоспленомегалия выявляется в возрасте 2–4 мес, часто отмечаются повторная рвота, иногда диарея, задержка в физическом развитии. Средний возраст появления неврологических симптомов составляет 6–9 мес: наблюдаются прогрессирующая гипотония и потеря глубоких сухожильных рефлексов, повышенная возбудимость, нарушение сна, регресс ранее приобретенных навыков. Дети часто болеют респираторными заболеваниями [17, 27].

Поражение легких обусловлено накоплением клеток Ниманна – Пика в альвеолярных перегородках, стенках бронхов и плевре. Большинство пациентов с тяжелой патологией легких умирают от дыхательной недостаточности [8, 17, 30].

Выраженная гепатоспленомегалия характеризуется значительной печеночной дисфункцией или печеночной недостаточностью. В биохимическом анализе крови уровень трансаминаз повышен, снижаются холестерин, липопротеины высокой плотности, в клиническом анализе крови наблюдаются анемия и тромбоцитопения. Симптом «вишневой косточки» выявляется на первом году жизни. Летальный исход наступает до 3 лет [17, 30]. Показаниями для исключения БНП типа А являются наличие у пациента на первом году жизни гепатоспленомегалии в сочетании



с прогрессирующими неврологическими нарушениями и симптомом «вишневой косточки» на глазном дне [27, 36].

#### **Какова клиническая картина при хроническом висцеральном фенотипе БНП (тип В)?**

Манифестация клинических симптомов БНП типа В вариабельна, болезнь может дебютировать как в детском, так и во взрослом возрасте. Для заболевания характерна выраженная вариабельность клинических проявлений: описаны как мягкие, практически бессимптомные формы, так и тяжелые, с выраженной клинической симптоматикой. Наиболее частыми и характерными симптомами являются спленомегалия и гепатомегалия. Помимо этого, наблюдаются кровотечения, экхимозы, одышка, поражение легких, боли в суставах и/или конечностях, головные боли, диарея и переломы костей. При обследовании выявляются интерстициальная болезнь легких, тромбоцитопения и атерогенный липидный профиль [37].

#### **Какова клиническая картина при хроническом нейровисцеральном фенотипе БНП (тип А/В)?**

У пациентов с промежуточным фенотипом заболевания, помимо характерных соматических признаков, имеются прогрессирующие неврологические нарушения. Для заболевания характерны мышечная гипотония, гипорефлексия, которые наблюдаются преимущественно на ранних стадиях, а также прогрессирующая неврологическая симптоматика, атаксия, двигательные нарушения, снижение когнитивных функций [36, 38, 39].

Пациенты с промежуточным фенотипом заболевания были описаны в проспективном исследовании. В группе пациентов (64 больных с БНП типа В), имевших гепатомегалию, спленомегалию, поражение дыхательной системы, проведено расширенное неврологическое и офтальмологическое обследование. По результатам которого у 19 (30%) были выявлены нарушения со стороны ЦНС, что позволило отнести их к группе пациентов с нейровисцеральным фенотипом БНП (тип А/В) [40]. В другом исследовании начало неврологической симптоматики тоже было малозаметным. Н. Pavlu-Pereira и соавт. в отчете о 25 чешских и словацких пациентах с БНП типа В отметили, что у 16 (64%) больных неврологические симптомы были выявлены лишь при углубленном неврологическом обследовании [41].

#### **6. КАКОВЫ ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ СМЕРТИ БОЛЬНЫХ С ДЕФИЦИТОМ КИСЛОЙ СФИНГОМИЕЛИНАЗЫ?**

БНП типа А является прогрессирующим заболеванием, приводящим к смерти до 3-летнего возраста. При мягких фенотипах причин летальных исходов описано очень мало [42]. По данным литературы, выделены две основные причины смерти у пациентов с БНП типа В и БНП типа А/В: прогрессирующее поражение печени и прогрессирующее поражение легких. Они чаще встречались у пациентов с манифестацией заболевания в возрасте до 18 лет. Среди других причин смерти были кровотечения, онкологические заболевания, полиорганная недостаточность, патология сердечно-сосудистой системы и тяжелое поражение ЦНС. В структуре клинических проявлений у умерших пациентов преобладали гепатоспленомегалия, патология дыхательной системы, нарушение функции печени, тромбоцитопения, анемия, а также патология зрительного анализатора; у пациентов с промежуточным фенотипом часто выявлялись кардиоваскулярные нарушения и патология ЦНС [42].

Анализ истории 87 умерших пациентов с БНП показал, что ведущими причинами смерти, независимо от возраста, были дыхательная и печеночная недостаточ-

ность. Среди пациентов с нейровисцеральными проявлениями (БНП типа А/В) в 31,8% летальный исход наступил вследствие прогрессирующего поражения ЦНС, в 23,1% случаев — в связи с патологией дыхательной системы и в 19,2% — из-за печеночной недостаточности. Возраст наступления летального исхода у пациентов с БНП типа А/В был более молодым, чем у пациентов с БНП типа В (медиана возраста смерти составила 8 лет против 23,5 лет) [26].

#### **7. С КАКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ НАДО ПРОВОДИТЬ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНУЮ ДИАГНОСТИКУ ДЕФИЦИТА КИСЛОЙ СФИНГОМИЕЛИНАЗЫ?**

В первую очередь необходимо собрать семейный анамнез (наличие родственников с наследственными заболеваниями, случаи мертворождений в семье, ранней детской смерти, близкородственный брак). Важен возраст дебюта заболевания.

У пациентов после исключения основных причин гепатоспленомегалии, включая злокачественные новообразования, незлокачественные гематологические состояния, первичное заболевание печени (например, неалкогольная жировая болезнь печени, аутоиммунное заболевание, хронический гепатит В, криптогенный цирроз, инфекционные гепатиты), следует исключать наследственные болезни обмена (болезнь Гоше, дефицит лизосомной кислой липазы, ганглиозидозы, тирозинемия типа I, мукополисахаридозы, муколипидозы, болезнь Фарбера, болезнь Вильсона — Коновалова, недостаточность альфа-1-антитрипсина, муковисцидоз) [6, 43].

У пациентов, для которых подозревается наличие БНП, следует провести анализ активности фермента кислой сфингомиелиназы. Диагноз устанавливается в случае недостаточной или значительно сниженной активности фермента. Биомаркеры могут быть полезны в сочетании с измерением активности фермента для установления диагноза, особенно если измерение активности фермента проводится в образцах сухих пятен крови. Генетическое тестирование гена SMPD1 проводится для подтверждения диагноза у пациентов с активностью фермента ниже нормальных интервалов [37].

#### **ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ**

Отсутствует.

#### **FINANCING SOURCE**

Not specified.

#### **РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ**

**Н.Д. Вашакмадзе** — чтение лекций для компаний «Такеда», «Санофи», «Биомарин», «Нанолек», «Къези», «Нутриция», «АстраЗенека».

**Н.В. Журкова** — чтение лекций для компаний «Такеда», «Санофи», «АстраЗенека», «Къези», «Нутриция».

#### **DISCLOSURE OF INTEREST**

**Nato D. Vashakmadze** — lecturing for pharmaceutical companies Takeda, Sanofi Aventis Group, Biomarin, Nanolek, Chiesi pharmaceuticals, Nutricia, AstraZeneca.

**Nataliya V. Zhurkova** — lecturing for pharmaceutical companies Takeda, Sanofi Aventis Group, AstraZeneca, Chiesi pharmaceuticals, Nutricia.

#### **ORCID**

**Н.Д. Вашакмадзе**

<https://orcid.org/0000-0001-8320-2027>

**Н.В. Журкова**

<https://orcid.org/0000-0001-6614-6115>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Schuchman EH, Desnick RJ. Types A and B Niemann-Pick disease. *Mol Genet Metab*. 2017;120(1-2):27–33. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.12.008>
- Beutler E, Grabowski GA. Gaucher disease. In: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. Vol. 3. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. New York: McGraw-Hill; 2001. pp. 3635–3668.
- Niemann A. Ein unbekanntes Krankheitsbild. *Jahrb Kinderheilkkd*. 1914;79:1.
- Pick L. Über die lipoidzellige splenohepatomegalie typus Niemann-Pick als stoffwechselerkrankung. *Med Klin (Munich)*. 1927; 23:1483–1486.
- Niemann-Pick disease In: *Genes and Disease [Internet]*. National Center for Biotechnology Information (US). Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 1998. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22176>. Accessed on December 20, 2023.
- Arslan N, Coker M, Gokcay GF, et al. Expert opinion on patient journey, diagnosis and clinical monitoring in acid sphingomyelinase deficiency in Turkey: a pediatric metabolic disease specialist's perspective. *Front Pediatr*. 2023;11:1113422. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1113422>
- Jones SA, McGovern M, Lidove O, et al. Clinical relevance of endpoints in clinical trials for acid sphingomyelinase deficiency enzyme replacement therapy. *Mol Genet Metab*. 2020;131(1-2):116–123. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2020.06.008>
- Nicholson AG, Florio R, Hansell DM, et al. Pulmonary involvement by Niemann-Pick disease. A report of six cases. *Histopathology*. 2006;48(5):596–603. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2006.02355.x>
- Freitas HMP, Mançano AD, Rodrigues RS, et al. Niemann-Pick disease type B: HRCT assessment of pulmonary involvement. *J Bras Pneumol*. 2017;43(6):451–455. doi: <https://doi.org/10.1590/S1806-37562017000000062>
- Iaselli F, Rea G, Cappabianca S, et al. Adult-onset pulmonary involvement in Niemann-Pick disease type B. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2011;75(4):235–240. doi: <https://doi.org/10.4081/monaldi.2011.211>
- Ishii H, Takahashi T, Toyono M, et al. Acid sphingomyelinase deficiency: cardiac dysfunction and characteristic findings of the coronary arteries. *J Inherit Metab Dis*. 2006;29(1):232–234. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-006-0226-y>
- Tassoni JP Jr, Fawaz KA, Johnston DE. Cirrhosis and portal hypertension in a patient with adult Niemann-Pick disease. *Gastroenterology*. 1991;100(2):567–569. doi: [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(91\)90233-b](https://doi.org/10.1016/0016-5085(91)90233-b)
- Lever AM, Ryder JB. Cor pulmonale in an adult secondary to Niemann-Pick disease. *Thorax*. 1983;38(11):873–874. doi: <https://doi.org/10.1136/thx.38.11.873>
- McGovern MM, Wasserstein MP, Aron A, et al. Ocular manifestations of Niemann-Pick disease type B. *Ophthalmology*. 2004;111(7):1424–1427. doi: <https://doi.org/10.1016/j.optha.2003.10.034>
- Wasserstein M, Godbold J, McGovern M.M. Skeletal manifestations in pediatric and adult patients with Niemann Pick disease type B. *J Inherit Metab Dis*. 2013;36(1):123–127. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-012-9503-0>
- Schuchman EH. The pathogenesis and treatment of acid sphingomyelinase-deficient Niemann-Pick disease. *J Inherit Metab Dis*. 2007; 30(5):654–663. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-007-0632-9>
- Schuchman EH, Wasserstein MP. Types A and B Niemann-Pick disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015;29(2):237–247. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2014.10.002>
- Kingma SD, Bodamer OA, Wijburg FA. Epidemiology and diagnosis of lysosomal storage disorders; challenges of screening. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015;29(2):145–157. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2014.08.004>
- Prevalence of rare diseases: Bibliographic data. Orphanet Report Series, Rare Diseases collection. 2023 Number 1: Diseases in alphabetical order. Available online: [http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence\\_of\\_rare\\_diseases\\_by\\_alphabetical\\_list.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf). Accessed on December 10, 2023.
- Poorthuis HM, Wevers RA, Kleijer WJ, et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet*. 1999;105(1-2): 151–156. doi: <https://doi.org/10.1007/s004399900075>
- McGovern MM, Schuchman EH. Acid sphingomyelinase deficiency. In: *Gene Reviews [Internet]*. Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K, eds. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2006.
- Meikle P, Hopwood JJ, Clague AR, et al. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA*. 1999;281(3):249–254. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.281.3.249>
- McGovern MM, Wasserstein MP, Giugliani R, et al. A prospective, cross-sectional survey study of the natural history of Niemann-Pick disease type B. *Pediatrics*. 2008;122(2):e341–e349. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2007-3016>
- Thurberg BL, Wasserstein MP, Schiano T, et al. Liver and skin histopathology in adults with acid sphingomyelinase deficiency (Niemann-Pick disease type B). *Am J Surg Pathol*. 2012;36(8): 1234–1246. doi: <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31825793ff>
- Acuna M, Martínez P, Moraga C, et al. Epidemiological, clinical and biochemical characterization of the p.(Ala359Asp) SMPD1 variant causing Niemann-Pick disease type B. *Eur J Hum Genet*. 2016; 24(2):208–213. doi: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2015.89>
- Cassiman D, Packman S, Bembi B, et al. Cause of death in patients with chronic visceral and chronic neurovisceral acid sphingomyelinase deficiency (Niemann-Pick disease type B and B variant): literature review and report of new cases. *Mol Genet Metab*. 2016;118(3):206–213. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.05.001>
- McGovern MM, Aron A, Brodie SE, et al. Natural history of type A Niemann-Pick disease: possible endpoints for therapeutic trials. *Neurology*. 2006;66(2):228–232. doi: <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000194208.08904.0c>
- McGovern MM, Lippa N, Bagiella E, et al. Morbidity and mortality in type B Niemann-Pick disease. *Genet Med*. 2013;15(8):618–623. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2013.4>
- Faverio P, Stainer A, De Giacomini F, et al. Molecular pathways and respiratory involvement in lysosomal storage diseases. *Int J Mol Sci*. 2019;20(2):327. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20020327>
- Wasserstein M, Dionisi-Vici C, Giugliani R, et al. Recommendations for clinical monitoring of patients with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD). *Mol Genet Metab*. 2019;126(2):98–105. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.11.014>
- Volders P, Van Hove J, Lories RJ, et al. Niemann-Pick disease type B: an unusual clinical presentation with multiple vertebral fractures. *Am J Med Genet*. 2002;109(1):42–51. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.10278>
- McGovern MM, Pohl-Worgall T, Deckelbaum RJ, et al. Lipid abnormalities in children with types A and B Niemann Pick disease. *J Pediatr*. 2004;145(1):77–81. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.02.048>
- Walton DS, Robb RM, Crocker AC. Ocular manifestations of group A Niemann-Pick disease. *Am J Ophthalmol*. 1978;85(2):174–180. doi: [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(14\)75945-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(14)75945-8)
- Libert J, Toussaint D, Guiselings R. Ocular findings in Niemann-Pick disease. *Am J Ophthalmol*. 1975;80(6):991–1002. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(75\)90327-x](https://doi.org/10.1016/0002-9394(75)90327-x)
- Lowe D, Martin F, Sarks J. Ocular manifestations of adult Niemann-Pick disease: a case report. *Aust N Z J Ophthalmol*. 1986;14(1):41–47. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.1986.tb00006.x>
- Hollak CE, de Sonnaville ES, Cassiman D, et al. Acid sphingomyelinase (Asm) deficiency patients in the Netherlands and Belgium: disease spectrum and natural course in attenuated patients. *Mol Genet Metab*. 2012; 107(3):526–533. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2012.06.015>
- 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. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02686-6>
- Harzer K, Rolfs A, Bauer P, et al. Niemann-Pick disease type A and B are clinically but also enzymatically heterogeneous: pitfall in the laboratory diagnosis of sphingomyelinase deficiency associated with the mutation Q292 K. *Neuropediatrics*. 2003;34(6):301–306. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2003-44668>
- Mihaylova V, Hantke J, Sinigerska I, et al. Highly variable neural involvement in sphingomyelinase-deficient Niemann-Pick disease caused by an ancestral Gypsy mutation. *Brain*. 2007;130(Pt 4): 1050–1061. doi: <https://doi.org/10.1093/brain/awm026>
- Wasserstein MP, Aron A, Brodie SE, et al. Acid sphingomyelinase deficiency: prevalence and characterization of an intermediate phenotype of Niemann-Pick disease. *J Pediatr*. 2006;149(4):554–559. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2006.06.034>
- Pavlu-Pereira H, Asfaw B, Poupectová H, et al. Acid sphingo-myelinase 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*. 2005;28(2):203–227. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-005-5671-5>
- Imrie J, Mengel KE, Cassiman D, et al. Cause of death in patients with attenuated acid sphingomyelinase deficiency: Comprehensive literature review and report of new cases. *Mol Genet Metab*. 2016; 117:S60. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.12.298>
- Sen Sarma M, Tripathi PR. Natural history and management of liver dysfunction in lysosomal storage disorders. *World J Hepatol*. 2022; 14(10):1844–1861. doi: <https://doi.org/10.4254/wjh.v14.i10.1844>