

Н.В. Журкова¹, Н.Д. Вашакмадзе^{1, 2}, А.Н. Сурков^{1, 2}, Т.В. Турти^{1, 2}, К.В. Богданова¹,
Ю.Ю. Коталевская³, Е.Ю. Захарова⁴, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}

¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

² РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

³ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Российская Федерация

⁴ МГНЦ им. Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация

Болезнь Ниманна – Пика, тип А: клинический случай пациента 5 месяцев

Контактная информация:

Журкова Наталья Вячеславовна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник 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, стр. 1, e-mail: n1972z@yandex.ru

Статья поступила: 12.04.2024, принята к печати: 16.06.2024

Обоснование. Болезнь Ниманна – Пика, тип А — редкое наследственное заболевание из группы лизосомных болезней накопления, характеризующееся ранним началом и прогрессирующим течением. В связи с редкостью, быстро прогрессирующим течением, а также разработкой в перспективе методов патогенетической терапии описание клинических случаев данного заболевания является важным для ранней диагностики и решения вопроса о тактике ведения пациентов. **Описание клинического случая.** Заболевание манифестировало на втором месяце жизни пациента недостаточной прибавкой массы тела, частыми пневмониями, гепатоспленомегалией, диффузной мышечной гипотонией, задержкой моторного развития, прогрессирующей неврологической симптоматикой. При лабораторном исследовании обнаружено значительное снижение активности сфингомиелиназы в крови. В результате прямого автоматического секвенирования в экзоне 2 гена *SMPD1* выявлена делеция с.996del в гетерозиготном состоянии, приводящая к сдвигу рамки считывания р. F333Sfs*52 (унаследована от матери). В экзоне 3 гена *SMPD1* обнаружен ранее описанный как патогенный нуклеотидный вариант с.1252C>T в гетерозиготном состоянии, приводящий к терминации трансляции р. Arg418* (унаследован от отца). При исследовании глазного дна отмечен симптом «вишневой косточки». На основании клинической картины и результатов молекулярно-генетического исследования установлен диагноз «болезнь Ниманна – Пика, тип А». **Заключение.** Обнаружение у ребенка в первые месяцы жизни задержки физического и моторного развития, диффузной мышечной гипотонии, гепатоспленомегалии, симптома «вишневой косточки» при офтальмологическом обследовании, поражения легких, рецидивирующих пневмоний, прогрессирующей неврологической симптоматики свидетельствует о наличии у пациента болезни Ниманна – Пика, тип А. Ранняя молекулярно-генетическая диагностика заболевания важна для своевременного определения тактики ведения пациента и медико-генетического консультирования его семьи.

Ключевые слова: болезнь Ниманна – Пика, тип А, кислая сфингомиелиназа, гепатоспленомегалия, симптом «вишневой косточки»

Для цитирования: Журкова Н.В., Вашакмадзе Н.Д., Сурков А.Н., Турти Т.В., Богданова К.В., Коталевская Ю.Ю., Захарова Е.Ю., Намазова-Баранова Л.С. Болезнь Ниманна – Пика, тип А: клинический случай пациента 5 месяцев. Вопросы современной педиатрии. 2024;23(3):188–196. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i3.2762>

ОБОСНОВАНИЕ

Болезнь Ниманна – Пика — редкое заболевание из группы лизосомных болезней накопления. Впервые описано педиатром Альбертом Ниманном в 1914 г.: у ребенка, родившегося в семье евреев-ашкенази, была выявлена гепатоспленомегалия в сочетании с прогрессирующим поражением центральной нервной системы (ЦНС), что привело к летальному исходу [1]. Впоследствии Людвиг Пик, проведя в 1922–1927 гг. серию патологоанатомических исследований пациентов, умерших в возрасте до 3 лет вследствие гепатоспленомегалии и тяжелого поражения ЦНС, предложил выделить нозологическую единицу «липоидноклеточная спленомегалия» [2]. В настоящее время известно, что заболевание обусловлено патогенными вариантами в гене *SMPD1* [3], что приводит к недостаточности сфин-

гомиелиназы, накоплению сфингомиелина в клетках большинства органов и тканей, включая печень, селезенку, лёгкие, костный мозг, головной мозг. В результате происходит нарушение функционирования и гибель клеток печени, селезенки, легких, в ряде случаев — нейронов головного мозга [4–6]. Ген *SMPD1* картирован на коротком плече 11-й хромосомы в области 11p15.1-p15.4 [5]. Тип наследования заболевания — аутосомно-рецессивный [3, 4].

По некоторым оценкам, распространенность болезни Ниманна – Пика составляет 0,4–0,6 случая на 100 тыс. новорожденных [7, 8], чаще — у евреев-ашкенази [6]. По данным молекулярно-генетического скрининга, частота гетерозиготного носительства мутаций в гене *SMPD1* среди евреев-ашкенази составляет 1 на 80–100 человек этой этнической группы [9–11].

В зависимости от тяжести течения, наличия прогрессирующего поражения ЦНС и возраста манифестации выделяют следующие формы болезни Ниманна – Пика:

- тип А (инфантильная нейровисцеральная форма с ранним началом, быстрым прогрессированием и летальным исходом в возрасте до 3 лет) [12–14];
- тип А/В (хроническая нейровисцеральная форма [6, 12], отличается более медленным прогрессированием неврологической симптоматики, чем при типе А [12]);
- тип В (хроническая висцеральная форма, протекающая без поражения ЦНС) [14].

Основные клинические проявления болезни Ниманна – Пика, тип А [12, 13]: манифестация заболевания в первые месяцы жизни, задержка физического развития, трудности с кормлением, диарея, рвота, иктеричность склер, кожи, иногда — ксантомы, частые респираторные инфекции, диффузные инфильтраты в легких, при прогрессировании неврологической симптоматики — аспирационные пневмонии, большой выступающий живот, гепатоспленомегалия, фиброз печени, портальная гипертензия, холестаз, симптом «вишневой косточки» при офтальмологическом обследовании, диффузная мышечная гипотония, мышечная слабость, прогрессирующая неврологическая симптоматика, лимфаденопатия. При лабораторном исследовании — микроцитарная анемия, гипербилирубинемия, повышение активности печеночных трансаминаз, дислипидемия. При биопсии костного мозга — «пенистые клетки». Диагностика болезни Ниманна – Пика, тип А включает в себя определение активности сфингомиелиназы в высушенных пятнах крови. В случае заболевания фиксируются резкое снижение или отсутствие активности этого фермента [4, 8, 14]. Для подтверждения диагноза показано молекулярно-генетическое обследование с целью выявления патогенных вариантов в гене *SMPD1* [4, 8, 14].

В связи с редкостью данного заболевания, быстрым прогрессированием и вариабельностью клинической симптоматики, а также важностью дифференцирования типов заболевания и разработкой эффективных методов патогенетической терапии для фенотипов А/В и В описание пациентов с болезнью Ниманна – Пика, тип А является актуальным для современных педиатров, неврологов, гастроэнтерологов, офтальмологов, пульмонологов, генетиков [4, 14].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Мальчик, возраст 5 мес, поступил в клинику с жалобами на неустойчивый стул, плохую прибавку массы тела, увеличение размеров живота, задержку моторного развития, вялость, нистагм слева.

Анамнез болезни

С двух месяцев жизни у пациента отмечена недостаточная прибавка массы тела, в связи с чем он был переведен на искусственное вскармливание. В возрасте 2,5 мес ребенок повторно осмотрен неврологом, который отметил появление диффузной мышечной гипотонии. В этом же возрасте пациент перенес острый обструктивный бронхит, острый двусторонний сальпингоотит, в возрасте 3 мес — острую сегментарную правостороннюю внебольничную пневмонию. Далее у ребенка отмечалась задержка моторного развития — в возрасте 4 мес начал неуверенно держать голову. В возрасте 4,5 мес при проведении нейросонографии диагностированы вентрикулодилатация боковых желудочков, расширение субарахноидальных пространств, больше справа. Тогда же педиатр обратил внимание на увеличение размеров печени и селезенки. Проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной

Nataliya V. Zhurkova¹, Nato V. Vashakmadze^{1, 2}, Andrey N. Surkov^{1, 2}, Tatiana V. Turti^{1, 2}, Kristina V. Bogdanova¹, Yuliya Yu. Kotalevskaya³, Ekaterina Yu. Zakharova⁴, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}

¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirskiy, Moscow, Russian Federation

⁴ Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

Niemann-Pick Disease, Type A: Clinical Case of 5 Months Old Patient

Background. Niemann-Pick disease, type A is a rare hereditary disease from the group of lysosomal storage diseases, it is characterized by early onset and progressive course. Description of this disease's clinical cases is crucial for early diagnosis and adequate management due to its rarity, rapid progression, and the development of new pathogenetic therapy methods. **Clinical case description.** The disease manifested on the second month of the patient's life with poor weight gain, frequent pneumonia, hepatosplenomegaly, diffuse muscular hypotonia, delayed motor development, and progressive neurological symptoms. Laboratory testing has revealed significant decrease in sphingomyelinase activity in blood. The heterozygous deletion c.996del in exon 2 of the *SMPD1* gene has been revealed via direct automatic sequencing; it leads to frameshifting p.F333Sfs*52 (inherited from mother). Moreover, the previously described pathogenic nucleotide variant c.1252C>T (heterozygous) has been revealed in exon 3 of the *SMPD1* gene; it leads to translation arrest p.Arg418* (inherited from father). Cherry-red spots were diagnosed at funduscoppy. The diagnosis of Niemann-Pick disease, type A was established according to clinical signs and molecular genetic testing results. **Conclusion.** The detection of physical and motor development delay, diffuse muscular hypotonia, hepatosplenomegaly, cherry-red spots at ophthalmological examination, lung involvement, recurrent pneumonia, and progressive neurological symptoms in a child during the first months of life indicates that this patient has Niemann-Pick disease, type A. Early molecular genetic testing is crucial for timely choosing the management approach and further genetic counselling of the family.

Keywords: Niemann-Pick disease, type A, acid sphingomyelinase, hepatosplenomegaly, cherry-red spot

For citation: Zhurkova Nataliya V., Vashakmadze Nato V., Surkov Andrey N., Turti Tatiana V., Bogdanova Kristina V., Kotalevskaya Yuliya Yu., Zakharova Ekaterina Yu., Namazova-Baranova Leyla S. Niemann-Pick Disease, Type A: Clinical Case of 5 Months Old Patient. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2024;23(3):188–196. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i3.2762>

полости — выявлены эхо-признаки гепатомегалии, умеренного повышения эхогенности паренхимы печени, увеличение размеров селезенки, диффузные изменения поджелудочной железы. Ребенок направлен для госпитализации в федеральный педиатрический центр.

Анамнез жизни

Ребенок от третьей беременности (первая завершилась рождением здорового мальчика, в настоящее время возраст 16 лет, вторая — замершая на сроке 8 нед), протекавшей с угрозой прерывания на всем протяжении. Роды вторые, самостоятельные в срок. Масса тела ребенка при рождении — 3050 г, длина тела — 52 см, оценка по шкале APGAR — 8/9 баллов. В период со 2-х сут жизни до 1 мес отмечалась физиологическая желтуха, в связи с чем ребенок получал препараты урсодезоксиколовой кислоты в возрастной дозировке. На 21-е сут жизни был консультирован неврологом, установлен диагноз: «Синдром вегето-висцеральных дисфункций, мышечная дистония с тенденцией к гипертонусу, тремор подбородка и конечностей».

Наследственный анамнез

По данным семейного анамнеза, родители ребенка здоровы, в кровном родстве не состоят, случаев аналогичного заболевания до рождения данного ребенка в семье не зарегистрировано (впоследствии у младшей сестры пробанда диагностировано аналогичное заболевание).

Физикальная диагностика

Пациент, возраст — 5 мес, масса тела — 6480 г (10–25-й перцентили), длина тела — 66 см (75–90-й перцентили), окружность головы — 44,5 см (90–97-й перцентили), окружность груди — 39,5 см (3–10-й перцентили), большой родничок — 2,5 × 2,5 см. Макроцефалия, гру-

боватые черты лица, высокий выступающий лоб, густые брови, длинные ресницы, широкое запавшее переносье, вздернутый нос, полные губы, низкорасположенные ушные раковины (рис. 1). Ограничение подвижности коленных суставов. Диффузная мышечная гипотония, гипотрофия мышц конечностей. Голову держит неуверенно, не ползает, при вертикализации опора на ноги слабая. За предметами следит, отмечается ограничение движения глазных яблок кнаружи, вверх, вниз, периодически — горизонтальный мелкокоразмашистый нистагм в крайних отведениях. На осмотр реагировал с интересом, улыбался, гулил, переключался и захватывал игрушки. В легких дыхание жесткое. Частота дыхательных движений (ЧДД) — 30/мин, частота сердечных сокращений — 125 уд./мин. Печень — +3 см от края реберной дуги, селезенка — +2 см.

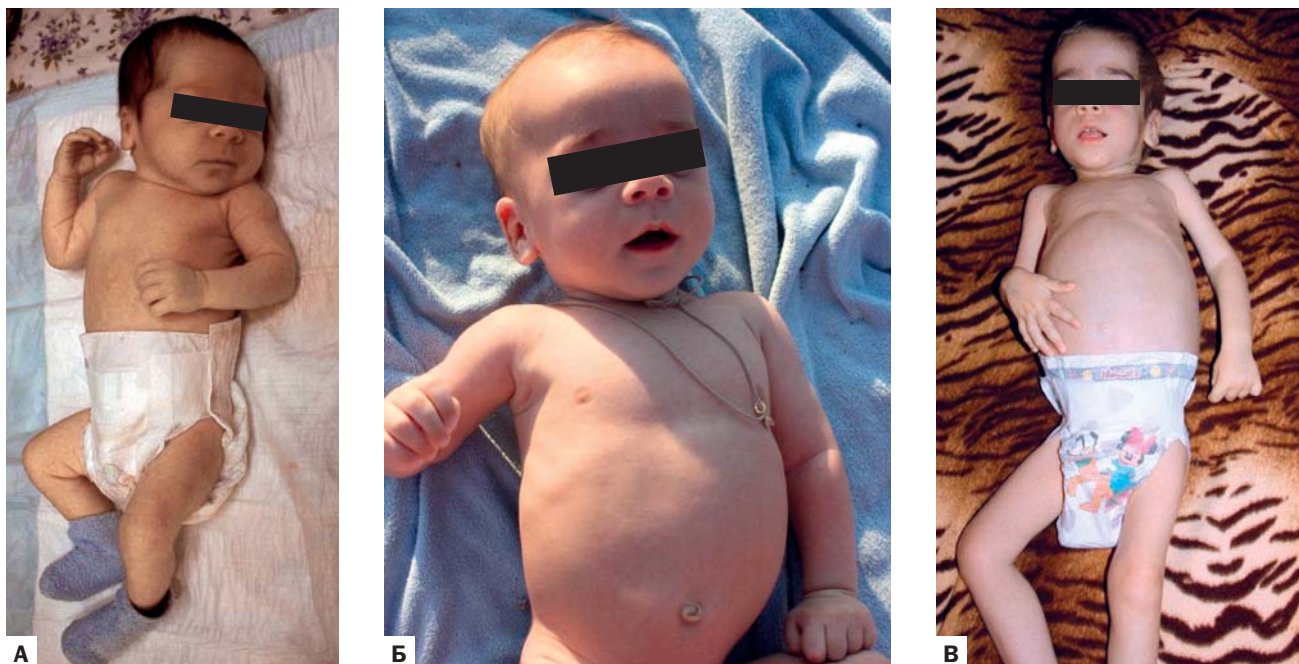
Учитывая имеющиеся данные, дифференциальную диагностику следует проводить между лизосомными болезнями накопления, другими наследственными заболеваниями из группы наследственных болезней обмена веществ, недостаточностью альфа-1-антитрипсина, аутоиммунными заболеваниями печени, гепатитами вирусной этиологии.

Лабораторное обследование

При биохимическом анализе крови у пациента выявлено значительное повышение активности печеночных трансаминаз, гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, концентрации холестерина и триглицеридов. Концентрация глюкозы, лактата, альфа-1-антитрипсина в крови были в пределах нормальных значений. По данным общего анализа крови отмечался умеренно выраженный лейкоцитоз; анемия и тромбоцитопения не выявлены (табл. 1).

Рис. 1. Фенотип пациента с болезнью Ниманна – Пика, тип А в разном возрасте: А — 1-я нед жизни; Б — возраст 4 мес; В — возраст 1 год 8 мес

Fig. 1. Phenotype of the patient with Niemann-Pick disease, type A at early age: А — 1st week of life; Б — 4 months old; В — 1 year 8 months old



Источник: фотографии из семейного архива (предоставлены родителем пациента).

Source: family archive photos (provided by patient's parent).

Инструментальные исследования

При проведении ЭЭГ сна в переднецентральных и передневисочных отделах регистрируются полифазные острые тета-потенциалы, единичные, в виде нечетко структурированных комплексов «острая-медленная волна». В центрально-средневисочных отделах слева — усиление медленно волновой активности. Признаки дисфункции корково-подкорковых взаимодействий. Признаки дисфункции корково-подкорковых структур. Типичной эпиптиформной активности не зарегистрировано.

По данным нейросонографии — признаки вентрикуломегалии, расширения субарахноидальных пространств и межполушарной щели.

По данным УЗИ органов брюшной полости и почек — эхографические признаки гепатоспленомегалии, диффузного паренхиматозного процесса в печени, увеличения размеров обеих почек.

Результаты транзитной эластографии печени свидетельствовали об умеренном фиброзе печени (стадия F2 по шкале METAVIR).

При проведении эхокардиографии патологических изменений не выявлено.

На рентгенограммах коленных суставов в прямой и боковой проекциях коленные суставы симметрично расположены, форма ближе к веретенообразной, окружающие мягкие ткани несколько уплотнены. Прозрачность костных структур незначительно повышена, отмечается расширение метафизов бедренных и большеберцовых костей с небольшой неровностью контуров. Контур суставных поверхностей четкие, местами неровные за счет зон роста. Заключение: рентгенологические признаки могут соответствовать минимальным проявлениям рахитических изменений.

Пациент консультирован отоларингологом, диагностирован двусторонний экссудативный отит, врачом-гастроэнтерологом, неврологом, заподозрено заболевание из группы наследственных болезней обмена веществ.

Ребенку проведена консультация врача-генетика, дифференциальная диагностика проводилась в группе

Таблица 1. Результаты лабораторных исследований пациента с болезнью Ниманна – Пика, тип А в возрасте 5 мес

Table 1. Laboratory results of the patient with Niemann-Pick disease, type A at the age of 5 months

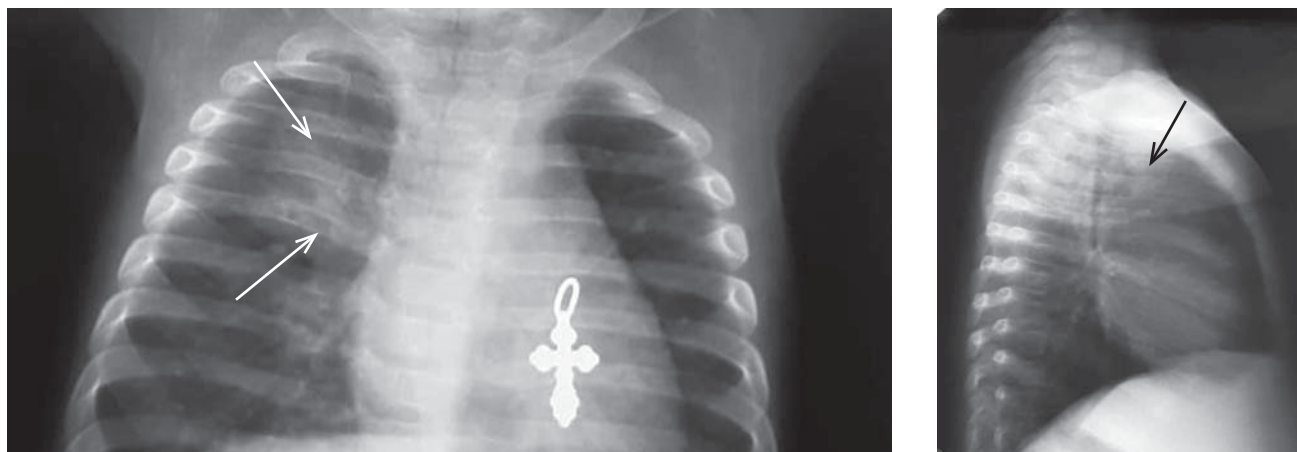
Показатель	Значение	Норма
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	158	5–40
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л	196	5–42
Гамма-глутамилтрансфераза, Ед/л	70	3–30
Щелочная фосфатаза, Ед/л	545	50–350
Лактатдегидрогеназа, Ед/л	261	91–225
Креатинин, мкмоль/л	15	18–35
Триглицериды, ммоль/л	2,37	0,34–1,60
Холестерин, ммоль/л	5,5	1,8–4,5
Альфа-1-антитрипсин, мг/дл	189	78–200
Лактат, ммоль/л	1,8	0,5–2,2
Глюкоза, ммоль/л	5,4	3,3–5,5
Кальций, ммоль/л	2,55	2,25–2,75
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	17,6	6,6–11,6
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л	4,4	3,1–4,6
Гемоглобин, г/л	121	110–135
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	270	229–494

лизосомных болезней накопления: болезнь Ниманна – Пика, тип А (?), GM1-ганглиозидоз (?).

Во время данной госпитализации у пациента появились кашель, одышка с участием вспомогательной мускулатуры до 60–70 в минуту. При осмотре: дыхание жесткое, ослабленное по передней поверхности справа в верхних отделах, влажные хрипы с обеих сторон, слева крепитация. При рентгенографии органов грудной клетки в прямой и правой боковой проекциях определяется неомогенный участок снижения пневматизации высокой интенсивности с нечеткими контурами в верхней доле (в проекции S1) и прикорневых отделах (в проекции S3) правого легкого (рис. 2). Легочный

Рис. 2. Рентгенография органов грудной клетки пациента с болезнью Ниманна – Пика, тип А, возраст 5 мес

Fig. 2. Chest X-ray of the patient with Niemann-Pick disease, type A at the age of 5 months



Примечание. Стрелками отмечен неомогенный участок снижения пневматизации высокой интенсивности с нечеткими контурами в прикорневых отделах (в проекции S3 — рис. слева) и верхней доле (в проекции S1 — рис. справа) правого легкого.

Источник: фотография из семейного архива (предоставлены родителем пациента).

Note. The arrows indicate a non-homogeneous area of decreased pneumatization of high-intensity with ill-defined margins in paravascular areas (S3 on the left) and the upper lobe (S1 on the right) of the right lung.

Source: family archive photos (provided by patient's parent).

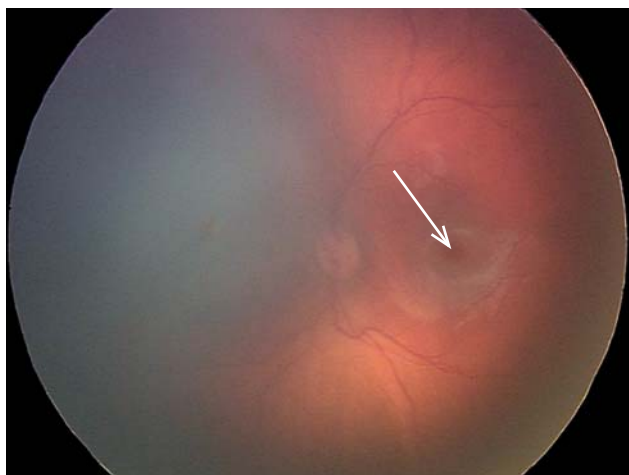
рисунок деформирован, усилен по сосудисто-интерстициальному типу (изменения более выражены справа). Пневматизация левого легкого сохранена. Корни легких: справа не структурен, расширен, уплотнен, слева структурность сохранена, прикрыт тенью сердца. Тень средостения и сердца несколько смещена влево за счет укладки, контуры четкие. Сердце округлой формы, в размерах не увеличено. Куполы диафрагмы ровные, четкие, уплощены в латеральных отделах. Синусы дифференцируются. Ребра имеют горизонтальный ход. Заключение: рентгенологическая картина инфильтративных изменений правого легкого. На основании данных клинической картины и рентгенографического исследования пациенту установлен диагноз «правосторонняя верхнедолевая (аспирационная) пневмония». Пациент консультирован пульмонологом, назначена антибактериальная терапия.

Методом tandemной масс-спектрометрии проведено исследование аминокислот и ацилкарниттинов органических кислот крови, по данным которого данных за аминокислотопатию, органические ацидурии и дефекты митохондриального бета-окисления не выявлено.

Проведена энзимодиагностика лизосомных болезней накопления — активность бета-D-галактозидазы, бета-D-глюкозидазы, гексозаминидазы тотальной, доля (в процентах) гексозаминидазы фракции А, хитотриазидазы была в пределах референсных значений. Исключены диагнозы «болезнь Гоше», «GM1-ганглиозидоз», «GM2-ганглиозидоз». У пациента выявлено резкое снижение активности сфингомиелиназы в лейкоцитах крови — 0,02 нМ/мг/ч (норма 0,56–3,24 нМ/мг/ч). Заподозрена болезнь Ниманна – Пика, тип А.

Рис. 3. Симптом «вишневой косточки» и извитость сосудов сетчатки у пациента с болезнью Ниманна – Пика, тип А

Fig. 3. Cherry-red spot and angulated retinal vessels in the patient with Niemann-Pick disease, type A



Примечание. Стрелкой отмечены темно-красная центральная ямка сетчатки (симптом «вишневой косточки») и извитость сосудов сетчатки, выявленные при офтальмоскопическом обследовании.

Источник: фотографии из семейного архива (предоставлены родителем пациента).

Note. The arrow indicates dark red central fovea on retina (cherry-red spot) and angulated retinal vessels revealed at ophthalmoscopic examination.

Source: family archive photos (provided by patient's parent).

Предварительный диагноз

Учитывая данные клинической картины и данные лабораторных и инструментальных исследований, диагноз: «болезнь Ниманна-Пика, тип А (?)».

Рекомендовано проведение молекулярно-генетического обследования. Методом прямого автоматического секвенирования были исследованы все кодирующие экзоны и прилегающие к ним интронные области гена *SMPD1* как у пациента, так и у его родителей. В экзоне 2 гена *SMPD1* выявлена делеция с.996del в гетерозиготном состоянии, приводящая к сдвигу рамки считывания *p.F333Sfs*52* (унаследована от матери). Делеция описана ранее у пациентов с болезнью Ниманна – Пика, тип А [15]. В экзоне 3 гена *SMPD1* обнаружен ранее описанный как патогенный нуклеотидный вариант с.1252C>T в гетерозиготном состоянии, приводящий к терминации трансляции *p.Arg418** (унаследован от отца). Данный нуклеотидный вариант ранее описан у пациентов с болезнью Ниманна – Пика, тип А [16]. Методом прямого автоматического секвенирования проведено молекулярно-генетическое обследование родителей пробанда: у отца выявлен нуклеотидный вариант с.1252C>T (*p.Arg418**) в гетерозиготном состоянии в гене *SMPD1*, у матери — делеция с.996del (*p.F333Sfs*52*) в гетерозиготном состоянии в гене *SMPD1*. В соответствии с данными клинической картины и результатами молекулярно-генетического обследования пациенту установлен диагноз: «Болезнь Ниманна – Пика, тип А. Тип наследования — аутосомно-рецессивный».

При офтальмологическом обследовании, проведенном в связи с установленным диагнозом болезни Ниманна – Пика, тип А, на глазном дне пациента выявлен симптом «вишневой косточки» (рис. 3).

Динамика и исходы

В течение жизни ребенок более 10 раз проходил стационарное лечение в связи с острыми бронхитами, катаральными отитами, пневмониями различной степени тяжести. У пациента прогрессировала неврологическая симптоматика: отмечались диффузная мышечная гипотония, мышечная слабость, по мере прогрессирования заболевания формировались контрактуры локтевых, коленных, голеностопных суставов, надъядерный офтальмопарез, судорожный синдром, псевдобульбарный синдром.

В возрасте 2,5 лет ребенок проходил обследование и лечение в стационаре по месту жительства с диагнозом: «Двусторонняя пневмония, вторичный гемафагоцитарный синдром, синдром смешанного апноэ, псевдобульбарный синдром, тетрапарез, белково-энергетическая недостаточность, пневмосклероз». У пациента отмечена выраженная гепатоспленомегалия: печень — +11–12 см от края реберной дуги по правой среднеключичной линии, плотная на ощупь, край заострен, селезенка — +15–17 см, нижний край практически на уровне крыла подвздошной кости, плотный, заострен. По данным рентгенографии органов грудной клетки определено снижение пневматизации легких, более выраженное во внутренних отделах, особенно справа, на фоне резкого отека легочной ткани. Правый контур сердечной тени нечеткий. Ребенок получал симптоматическую терапию. При проведении рентгенографии в динамике (через 10 сут) отмечено увеличение пнев-

матизации легочной ткани, разрешение отека легочной ткани и вместе с тем сохранение выраженных изменений структуры легочного рисунка, а также множественных очаговых теней невысокой степени плотности, что можно расценивать как проявления основного заболевания. В верхнем легочном поле справа зафиксирован стойкий участок снижения пневматизации, который был расценен как участок пневмосклероза. По данным лабораторных исследований пациента во время госпитализации в 2,5 года выявлено увеличение аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, гамма-глутамилтрансферазы, триглицеридов, холестерина, аммония, гемоглобина, тромбоцитов в крови, а также снижение концентрации креатинина (табл. 2).

В возрасте 3 лет в результате декомпенсации (по данным медицинской документации) легочно-сердечной недостаточности, возникшей как осложнение основного заболевания, зафиксировано наступление летального исхода.

Временная шкала

Хронология развития болезни Ниманна – Пика, тип А у пациента представлена на рис. 4.

ОБСУЖДЕНИЕ

Болезнь Ниманна – Пика, тип А — редкое наследственное заболевание с прогрессирующим течением и ранним летальным исходом [6, 17]. Важную роль в диагностике болезни играет сбор семейного анамнеза: наличие детей, умерших в раннем возрасте от заболеваний печени, сопровождавшихся частыми пневмониями и прогрессирующим поражением ЦНС; принадлежность родителей к этнической группе евреев-ашкенази (1 случай болезни на 40 тыс. живых новорожденных [17]), а также проживание в некоторых регионах Ближнего Востока, Южной Африки и Южной Азии, где высока частота близкородственных браков [17].

Таблица 2. Результаты лабораторных исследований пациента с болезнью Ниманна – Пика, тип А в возрасте 2,5 лет

Table 2. Laboratory results of the patient with Niemann-Pick disease, type A at the age of 2.5 years

Показатель	Значение	Норма
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	53	5–40
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л	85	5–42
Гамма-глутамилтрансфераза Ед/л	78	0–35
Щелочная фосфатаза, Ед/л	198	60–400
Лактатдегидрогеназа, Ед/л	168	0–314
Креатинин, мкмоль/л	15,7	35–110
Триглицериды, ммоль/л	3,08	0,4–1,86
Холестерин, ммоль/л	4,6	3,7–5,8
Аммоний, мкмоль/л	60	< 50
Глюкоза, ммоль/л	5,3	3,3–5,5
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	5,1	4,5–13,5
Эритроциты, ×10 ¹² /л	3,5	3,1–4,6
Гемоглобин, г/л	101	115–145
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	77	206–369

Возраст манифестации болезни Ниманна – Пика, тип А — первые месяцы жизни. Начальными симптомами заболевания являются недостаточная прибавка массы тела, гепатоспленомегалия, прогрессирующее поражение печени, поражение легких [6, 17, 18], что было свойственно также и описанному нами пациенту. В последующем для болезни характерно присоединение прогрессирующей неврологической симптоматики. При офтальмологическом обследовании выявляются симптом «вишневой косточки», а также отложение липидов в сетчатке, что вызывает ее помутнение, беловатую окраску [19]. В литературе есть описание пациента, у которого заболевание манифе-

Рис. 4. Хронология развития болезни Ниманна – Пика, тип А
Fig. 4. Course of Niemann-Pick disease, type A



стировало длительной лихорадкой, задержкой физического развития, рецидивирующими инфекциями легких и желудочно-кишечного тракта начиная с 3-месячного возраста, в связи чем ребенок несколько раз проходил стационарное лечение [17]. В другом случае у пациентки на втором месяце жизни отмечена гепатоспленомегалия, а с 5 мес — прогрессирующая задержка развития [18]. У обоих детей [17, 18], как и у нашего пациента, имелись фенотипические особенности, диффузная мышечная гипотония, симптом «вишневой косточки» при офтальмоскопии. Ранее было опубликовано описание клинического наблюдения российского пациента с болезнью Ниманна – Пика, тип А, у которого заболевание манифестировало в возрасте 6,5 мес [19]. У ребенка были выявлены огрубление черт лица, легкая тугоподвижность крупных суставов, увеличение печени и селезенки [19]. К возрасту 1 года 1 мес отмечался регресс психомоторных навыков, появились вздрагивания [19].

Как следует из литературных данных и описанного нами клинического случая, спектр клинических проявлений у пациентов с болезнью Ниманна – Пика, тип А имеет значительную вариабельность, и его изучение и описание способствуют раннему установлению диагноза данного редкого заболевания, что играет важную роль в выборе тактики ведения и методов терапии. При этом дифференциальная диагностика болезни Ниманна – Пика, тип А проводится с болезнью Гоше, болезнью Вольмана (дефицит лизосомной кислой липазы), инфантильными формами GM1- и GM2-ганглиозидозов, муколипидозом, тип II, тяжелыми формами мукополисахаридозов (МПС I, МПС VII), галактосиалидозом, тирозинемией, тип 1, недостаточностью альфа-1-антитрипсина, муковисцидозом, болезнью Вильсона – Коновалова, гликогеновой болезнью, тип IV (болезнь Помпе, инфантильная форма), врожденными нарушениями гликозилирования (тип III) [6, 20, 21]. Кроме того, необходимо исключить аутоиммунные гепатобилиарные поражения, болезни печени вирусной и паразитарной этиологии, врожденный фиброз печени, а также пороки развития сосудов системы воротной вены, онкологические заболевания, гематологическую патологию [6, 13].

Болезнь Ниманна – Пика, тип А имеет быстропрогрессирующий характер течения и приводит к летальному исходу в первые годы жизни. По данным литературы, ведущими причинами летального исхода являются дыхательная недостаточность, прогрессирующее поражение печени и ЦНС [21, 22, 23].

Лечение болезни Ниманна – Пика, тип А включает в себя симптоматическую терапию, направленную на стабилизацию состояния пациента. В настоящее время разработаны методы патогенетической терапии болезни Ниманна – Пика, тип А/В и В, поскольку ферментозаместительная терапия не проникает через гематоэнцефалический барьер, ее применение органичено при типе А, сопровождающимся тяжелыми неврологическими нарушениями. В частности, в литературе описано несколько случаев трансплантации гемопоэтических стволовых клеток пациентам с болезнью Ниманна – Пика, тип А, однако эта терапия не улучшает и не стабилизирует неврологические проявления болезни и может приводить к тяжелым посттрансплантационным осложнениям [23]. Ферментозаместительная терапия рекомбинантной

кислой сфингомиелиназой (олипудазы альфа) применяется для терапии пациентов с болезнью Ниманна – Пика, тип А/В и В [24]. В клиническое исследование ASCEND-peds были включены пациенты детского возраста с типом А/В и В, у которых на фоне ферментозаместительной терапии отмечалась положительная динамика: за период 12 мес наблюдались уменьшение размеров печени и селезенки, нормализация показателей роста и массы тела, данных эластографии печени, липидного профиля, показателей функции легких, а также снижение концентрации биомаркера Lyso-SM, который резко повышается у пациентов с болезнью Ниманна – Пика. Вместе с тем на фоне такого лечения у пациентов не выявлено как улучшений, так и ухудшений когнитивных функций [24]. Перспективным методом лечения болезни Ниманна – Пика, тип А является генная терапия [23, 24].

Семьям, в которых выявлены случаи болезни Ниманна – Пика, тип А, должно быть рекомендовано проведение медико-генетического консультирования с целью информирования семьи о высоком риске рождения детей с этой болезнью (25%), а также о тактике планирования последующих деторождений. Кроме того, необходимо провести обследование сибсов пробанда (в том числе младших сестер и братьев), других родственников, особенно при наличии родственных браков или принадлежности к этнической группе с высокой распространенностью болезни Ниманна – Пика, тип А [4, 6, 23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Болезнь Ниманна – Пика, тип А — редкое заболевание из группы лизосомных болезней накопления. Заболевание манифестирует в первые месяцы жизни плохой прибавкой массы тела, гепатоспленомегалией, поражением дыхательной системы, диффузной мышечной гипотонией, прогрессирующим поражением ЦНС. Важный диагностический признак заболевания — наличие симптома «вишневой косточки», обнаруживаемого при офтальмологическом обследовании. Рецидивирующие пневмонии являются тяжелым, прогностически неблагоприятным клиническим проявлением заболевания, что в сочетании с прогрессирующим поражением ЦНС и гепатобилиарной системы приводит к летальному исходу. Установление диагноза болезни Ниманна – Пика, тип А на основании клинической картины, энзимодиагностики и данных молекулярно-генетического обследования поможет правильно выбрать тактику ведения и терапии пациента и провести эффективное медико-генетическое консультирование семьи. Дифференциация между типами А, А/В и В болезни Ниманна-Пика играет ключевую роль в своевременном назначении патогенетической терапии, что позволяет улучшить прогноз и качество жизни пациентов.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

Получено подписанное законным представителем пациента информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая и фотографий пациента (дата подписания 14.04.2024).

INFORMED CONSENT

Patient's legal representative has signed informed voluntary consent on publication of the clinical case and patient's photographs (signed on 14.04.2024).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not declared.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

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

А.Н. Сурков — чтение лекций для компаний «ПитиСи Терапьютикс», ООО «Свикс Биофарма», «Санофи», «АстраЗенека», АО «Отисифарм», «Леовит», ООО «Альфасигма Рус», ООО «Опелла Хелскеа».

Ю.Ю. Коталевская — чтение лекций для компаний «Санофи», «АстраЗенека».

Е.Ю. Захарова — чтение лекций для компаний «Такеда», «Санофи», «Биомарин», «Нанолек», «Къези».

Л.С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов и гонораров за научное консультирование и чтение лекций от фармацевтических компаний ООО «Фармасьютикалс», ООО «ФОРТ», ООО «Шайер Биотех Рус», ООО «Пфайзер Инновации», ООО «Санофи-авентис груп», ООО «ЭббВи», ООО «Пьер Фабр».

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTERESTS

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

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

Andrey N. Surkov — lecturing for pharmaceutical companies PTC Therapeutics, Swixx BioPharma, Sanofi Aventis Group, AstraZeneca, OTCPharm, Leovit, Alfasisigma Rus, Opella Healthcare.

Yuliya Yu. Kotalevskaya — lecturing for pharmaceutical companies Sanofi Aventis Group, AstraZeneca.

Ekaterina Yu. Zakharova — lecturing for pharmaceutical companies Takeda, Sanofi Aventis Group, Biomarin, Nanolek, Chiesi pharmaceuticals.

Leyla S. Namazova-Baranova — receiving research grants and fees for scientific counseling and lecturing from pharmaceutical companies MSD Pharmaceuticals, FORT, Shire Biothec Rus LLC, Pfizer Innovations, Sanofi Aventis Group, AbbVie, Pierre Fabre.

Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ВКЛАД АВТОРОВ

Н.В. Журкова — выработка концепции, работа с данными, анализ данных, написание черновика рукописи, редакционная правка рукописи.

Н.Д. Вашакмадзе — выработка концепции, работа с данными, анализ данных, редакционная правка рукописи.

А.Н. Сурков — работа с данными, анализ данных, редакционная правка рукописи.

Т.В. Турти — работа с данными, анализ данных.

К.В. Богданова — работа с данными, анализ данных.

Ю.Ю. Коталевская — работа с данными, анализ данных.

Е.Ю. Захарова — работа с данными, анализ данных.

Л.С. Намазова-Баранова — руководство, выработка концепции.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Nataliya V. Zhurkova — concept development, data processing, data analysis, manuscript draft writing, manuscript editing.

Nato V. Vashakmadze — concept development, data processing, data analysis, manuscript editing.

Andrey N. Surkov — data processing, data analysis, manuscript editing.

Tatiana V. Turti — data processing, data analysis.

Kristina V. Bogdanova — data processing, data analysis.

Yuliya Yu. Kotalevskaya — data processing, data analysis.

Ekaterina Yu. Zakharova — data processing, data analysis.

Leyla S. Namazova-Baranova — academic advising, concept development.

ORCID

Н.В. Журкова

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

Н.Д. Вашакмадзе

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

А.Н. Сурков

<https://orcid.org/0000-0002-3697-4283>

Т.В. Турти

<https://orcid.org/0000-0002-4955-0121>

К.В. Богданова

<https://orcid.org/0000-0002-7847-3639>

Ю.Ю. Коталевская

<https://orcid.org/0000-0001-8405-8223>

Е.Ю. Захарова

<https://orcid.org/0000-0002-5020-1180>

Л.С. Намазова-Баранова

<https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Niemann A. Ein unbekanntes Krankheitsbild. *Jahrb Kinderheilkd.* 1914;9:1.
2. Pick L. Über die lipoidzellige splenohepatomegalie typus Niemann-Pick als stoffwechselerkrankung. *Med Klin (Munich).* 1927;23:1483–1486.
3. 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>
4. Pfrieger FW. The Niemann-Pick type diseases — A synopsis of inborn errors in sphingolipid and cholesterol metabolism. *Prog Lipid*

Res. 2023;90:101225. doi: <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2023.101225>

5. 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.

6. Вашакмадзе Н.Д., Журкова Н.В. Семь вопросов о болезни Ниманна – Пика // *Вопросы современной педиатрии*. — 2023. — Т. 22. — № 6. — С. 572–576. — doi: <https://doi.org/10.15690/>

- vsp.v22i6.2702 [Vashakmadze ND, Zhurkova NV. Niemann-Pick Disease: Seven Questions about it. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2023;22(6):572–576. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i6.2702>]
7. Cerón-Rodríguez M, Vázquez-Martínez ER, García-Delgado C, et al. Niemann-Pick disease A or B in four pediatric patients and SMPD1 mutation carrier frequency in the Mexican population. *Ann Hepatol*. 2019;18(4):613–619. doi: <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2018.12.004>
8. Wang R, Qin Z, Huang L, et al. SMPD1 expression profile and mutation landscape help decipher genotype-phenotype association and precision diagnosis for acid sphingomyelinase deficiency. *Hereditas*. 2023;160(1):11. doi: <https://doi.org/10.1186/s41065-023-00272-1>
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>
10. 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>
11. *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. Accessed on December 10, 2023.
12. 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>
13. 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>
14. 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>
15. Levran O, Desnick RJ, Schuchman EH. Type A Niemann-Pick disease: a frameshift mutation in the acid sphingomyelinase gene (fsP330) occurs in Ashkenazi Jewish patients. *Hum Mutat*. 1993;2(4):317–319. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.1380020414>
16. Ricci V, Stroppiano M, Corsolini F, et al. Screening of 25 Italian patients with Niemann-Pick A reveals fourteen new mutations, one common and thirteen private, in SMPD1. *Hum Mutat*. 2004;24(1):105. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.9258>
17. Qureshi K, Abdulmajeed ZG, Saleem S, et al. Niemann-Pick Disease Type A: A Rare Disease With a Fatal Outcome. *Cureus*. 2022;14(2):21955. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.21955>
18. Ngoenmak T, Somran J, Foonoi M, et al. Case report of a novel variant in SMPD1 of Niemann-Pick disease type A with a liver histology from Thailand. *Glob Pediatr*. 2024;7:100096. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gpeds.2023.100096>
19. Семьячкина А.Н., Букина Т.М., Курбатов М.Б. и др. Болезнь Ниманна–Пика типа А у детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2008. — № 4. — С. 52–57. [Semyachkina AN, Bukina TM, Kurbatov MB, et al. Niemann–Pick A disease in children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2008;(4):52–57. (In Russ).]
20. Hartnett ME, Kavalaki M, Bhagat N, Zhao CS. Cherry-Red Spot. In: *American Academy of Ophthalmology: Official website*. January 12, 2024. Available online: https://eyewiki.aaao.org/Cherry-red_spot. Accessed on June 05, 2024.
21. 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>
22. 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>
23. Tirelli C, Rondinone O, Italia M, et al. The Genetic Basis, Lung Involvement, and Therapeutic Options in Niemann-Pick Disease: A Comprehensive Review. *Biomolecules*. 2024;14(2):211. doi: <https://doi.org/10.3390/biom14020211>
24. Pan YW, Tsai MC, Yang CY, et al. Enzyme replacement therapy for children with acid sphingomyelinase deficiency in the real world: A single center experience in Taiwan. *Mol Genet Metab Rep*. 2023;34:100957. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2023.100957>