

Д.В. Голыгина¹, А.К.-Д. Бегзи¹, В.А. Деева¹, Н.Н. Боровик², В.А. Щербак¹¹ Читинская государственная медицинская академия, Чита, Российская Федерация² Краевая детская клиническая больница, Чита, Российская Федерация

Трудности диагностики и лечения болезни Ниманна – Пика, тип В: клинический случай

Контактная информация:

Щербак Владимир Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России

Адрес: 672000, Чита, ул. Горького, д. 39а, тел.: +7 (3022) 35-43-24, e-mail: shcherbak2001@mail.ru

Статья поступила: 03.11.2024, принята к печати: 16.02.2025

Обоснование. Болезнь Ниманна – Пика (БНП) — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное дефицитом фермента кислой сфингомиелиназы и характеризующееся нарушением транспорта липидов и накоплением в клетках холестерина и гликофинголипидов. В 2022 г. для ферментозаместительной терапии болезни зарегистрирован препарат олипудаза альфа. Опубликовано описание всего двух исследований и одного наблюдения результатов применения этого препарата у детей. Эффективность и безопасность олипудазы альфа в российских исследованиях не изучали. **Описание клинического случая.** У девочки в возрасте 1 года 5 мес впервые отмечены недостаточная прибавка массы тела и диспепсический синдром. В последующем ребенка наблюдали с различными гастроэнтерологическими диагнозами в течение 1,5 лет. В возрасте 3 лет 4 мес установлен диагноз БНП, тип В, подтвержденный обнаружением снижения активности кислой сфингомиелиназы до 0,11 ммоль/л/ч и изменения нуклеотидной последовательности в гене SMPD1. С 3 лет 10 мес ребенок получает препарат олипудаза альфа в нарастающей дозировке (от 0,03 мг/кг до терапевтической — 3 мг/кг массы тела, всего 11 введений) внутривенно, капельно, 1 раз в 2 нед. В течение 24 нед терапии отмечены остановка клинического прогрессирования заболевания (но с сохранением гепатоспленомегалии), положительная динамика лабораторных показателей активности болезни (но с сохранением высокой (66 Ед/л) активности аспартатаминотрансферазы), увеличение массы тела (однако физическое развитие остается ниже среднего, от –1 до –2 SD). **Заключение.** Сочетание гепатоспленомегалии, увеличения активности трансаминаз и концентрации холестерина, симптомов поражения ЖКТ и недостаточной прибавки массы тела должно насторожить врачей в отношении наличия у ребенка орфанного заболевания. Своевременная диагностика БНП необходима для раннего начала ферментозаместительной терапии, доступной в настоящее время. Нами показано, что с помощью олипудазы альфа удается добиться поддержания жизнедеятельности ребенка, положительной клинической и лабораторной динамики болезни, медленного восстановления физического развития ребенка.

Ключевые слова: клинический случай, дети, болезнь Ниманна – Пика, тип В, ферментозаместительная терапия, дефицит кислой сфингомиелиназы, олипудаза альфа

Для цитирования: Голыгина Д.В., Бегзи А.К.-Д., Деева В.А., Боровик Н.Н., Щербак В.А. Трудности диагностики и лечения болезни Ниманна – Пика, тип В: клинический случай. *Вопросы современной педиатрии.* 2025;24(1):37–44. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i1.2849>

ОБОСНОВАНИЕ

Болезнь Ниманна – Пика (БНП) — редкое аутосомно-рецессивное заболевание. БНП вызвана накоплением липидов, в частности сфингомиелина, в лизосомах клеток печени, селезенки, легких, костного и головного мозга, что приводит к гибели клеток и поражению соответствующих органов и тканей [1]. Причиной накопления сфингомиелина является дефицит кислой сфингомиелиназы (КСМ), возникающий в результате изменений гена SMPD1 [2], что ведет к развитию болезни типов А, В и А/В [3]. В некоторых случаях причиной БНП (тип С) являются патогенные варианты генов NPC1 [4] и NPC2 [5], ведущие к нарушению продукции белка поздних эндосом и лизосом и, соответственно, выключению этого белка из процесса транспортировки холестерина и липидов [6].

Тип А БНП (младенческий нейровисцеральный) характеризуется ранним началом, тяжелым поражением нервной системы (судороги, атаксия, нарушение глотания, регресс ранее приобретенных навыков), внутренних органов (гепатоспленомегалия, интерстициальные

поражения легких), неуклонным прогрессированием нарушения психомоторных функций с летальным исходом в возрасте до 3 лет [7]. Для типа А/В БНП (хронический нейровисцеральный, промежуточный) характерны широкий спектр висцеральных и неврологических проявлений, включая атаксию, различная степень задержки развития и периферической невропатии с медленным прогрессированием болезни. Пациенты переживают раннее детство, летальный исход в большинстве случаев наступает в школьном возрасте [8]. Тип В (хронический висцеральный) характеризуется постепенным началом, гепатоспленомегалией, интерстициальным поражением легких, задержкой роста, отсутствием либо слабовыраженными симптомами поражения центральной нервной системы (ЦНС). Пациенты, как правило, доживают до взрослого возраста [9]. У всех больных с БНП обнаруживают различной степени выраженности гиперхолестеринемии, повышение активности трансаминаз, анемию и тромбоцитопению. Типы А и А/В распространены среди евреев-ашкенази, для типа В этнических особенностей не описано [10]. Для больных с типом А харак-

терно значительное снижение активности КСМ (< 5% от нормы), тогда как при типе В активность фермента остается на относительно высоком уровне, что ассоциируется с довольно низким риском поражения ЦНС [11]. При относительно многообразии клинических проявлений БНП диагностика болезни является затруднительной по причине неспецифичности первых симптомов. Как следствие, с момента появления первых признаков болезни до установления диагноза в среднем проходит около 3 лет, а средний возраст на момент постановки диагноза составляет 5 лет. При этом только в 15% случаев БНП является первым диагнозом [9].

Ранее пациентам с БНП были доступны только симптоматическое лечение, трансплантация печени [12], легких [13] или гемопоэтических стволовых клеток [14]. Однако эффективность терапии болезни была недостаточной. Даже у пациентов с БНП, тип В при относительно благоприятном прогнозе высок риск развития во взрослом возрасте дыхательной и печеночной недостаточности с последующим летальным исходом [15].

В Европейском союзе в марте 2022 г. для ферментозаместительной терапии (ФЗТ) БНП зарегистрирован препарат олипудазы альфа, который в последующем был одобрен и в других странах, в том числе и в России. Олипудазы альфа замещает КСМ и таким образом снижает накопление в лизосомах сфингомиелина.

Эффективность препарата изучена в основном на взрослых больных [16, 17]. В то же время опубликованы результаты всего двух исследований и одного наблюдения ФЗТ у детей. Так, в международном многоцентровом открытом клиническом исследовании фазы I/II ASCEND-Peds (6 клинических центров: Бразилия, Франция, Германия, Италия, Великобритания и США) участвовали 20 пациентов (4 в возрасте 12–17 лет, 9 — 6–11 лет, 7 — 1–5 лет) с типами А/В и В БНП [18]. Инфузии олипудазы альфа проводили 1 раз в 2 нед, начиная с 0,03 мг/кг,

до достижения дозы 3 мг/кг. В результате лечения в течение 52 нед отмечены уменьшение выраженности спленомегалии и гепатомегалии, увеличение количества тромбоцитов, нормализация липидного профиля и активности трансаминаз печени, а также нормализация и физического развития (Z-оценки роста) детей. Мониторинг безопасности быстрого снижения сфингомиелина во время увеличения дозы олипудазы альфа проведен с учетом изменения уровня церамида (продукта распада сфингомиелина под действием КСМ) в плазме крови. Выявлено, что концентрация церамида временно повышалась после всех инфузий олипудазы альфа. Одновременно с этим содержание церамида до и после инфузии снижалось на каждом этапе дозирования и после того, как пациенты достигли поддерживающей дозы. В этой связи было предположено, что мониторинг церамида во время увеличения дозы препарата необходим для контроля снижения концентрации сфингомиелина. Большинство побочных эффектов (зарегистрированы у 11 пациентов) были легкими или умеренными, включая реакции, сопряженные с инфузией (крапивница, не связанная с образованием антител на препарат, повышение температуры и/или рвота). Серьезные побочные эффекты развились у трех пациентов: у одного — транзиторное бессимптомное повышение активности аланиновой трансаминазы, у второго — крапивница и сыпь, ассоциированные с образованием антител на препарат, у третьего — анафилактическая реакция (проведена десенсибилизация, достигнута поддерживающая доза 3 мг/кг) [18].

В другом, одноцентровом исследовании (Тайвань) участвовали два ребенка с БНП, тип А/В [19]. В течение первого года лечения у обоих пациентов наблюдали уменьшение объемов печени и селезенки, положительную динамику показателей (Z-score) роста и массы тела, снижение концентрации общего холестерина, выраженности интерстициального заболевания легких, увеличе-

Diana V. Golygina¹, Aikhee K.-D. Begzy¹, Viktoriya A. Deeva¹, Natalya N. Borovik², Vladimir A. Shcherbak¹

¹ Chita State Medical Academy, Chita, Russian Federation

² Regional Children's Clinical Hospital, Chita, Russian Federation

Diagnosis and Treatment Challenges of Niemann – Pick Disease, Type B: Clinical Case

Background. Niemann – Pick disease (NPD) is a rare autosomal recessive disease caused by acid sphingomyelinase deficiency and characterized by impaired intracellular lipids' transport leading to accumulation of cholesterol and glycosphingolipids in the cells. Olipudase alfa was registered as the drug for enzyme replacement therapy in 2022. There are only two studies and one observation published on the results of its implementation in children. Olipudase alfa efficacy and safety have not been studied in Russian studies.

Clinical case description. Girl, 1 year 5 months old, was diagnosed with insufficient weight gain and dyspeptic syndrome. Subsequently the child was followed up with various gastroenterological diagnoses for 1.5 years. Diagnosis of NPD type B was established at the age of 3 years 4 months, it was confirmed by revealing acid sphingomyelinase activity decrease to 0.11 mmol/l/h and nucleotide variant in the SMPD1 gene. Therapy with olipudase alfa was initiated at the age of 3 years 10 months with increasing dosage (from 0.03 mg/kg to therapeutic — 3 mg/kg of body weight, 11 injections in total), intravenously, drop infusion, once in 2 weeks. Clinical progression of the disease has stopped (with persistent hepatosplenomegaly), positive changes in laboratory parameters of the disease activity were revealed (with persistence of high (66 U/L) aspartate aminotransferase activity), and increasing of body weight (however, physical development remains below average, –1 to –2 SD) was noted within 24 weeks of therapy. **Conclusion.** The combination of hepatosplenomegaly, increased transaminase activity and cholesterol levels, gastroenterological symptoms, and insufficient body weight gain should rise doctors' awareness of orphan disease in a child. Timely diagnosis of NPD is crucial for early enzyme replacement therapy initiation (that is currently available). We have shown that olipudase alfa can help us to maintain child's vital activity, to achieve positive clinical and laboratory dynamics, and to reach slow recovery of the child's physical development.

Keywords: clinical case, children, Niemann – Pick disease, type B, enzyme replacement therapy, acid sphingomyelinase deficiency, olipudase alfa

For citation: Golygina Diana V., Begzy Aikhee K.-D., Deeva Viktoriya A., Borovik Natalya N., Shcherbak Vladimir A. Diagnosis and Treatment Challenges of Niemann – Pick Disease, Type B: Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2025;24(1):37–44. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i1.2849>

ние минеральной плотности костей, улучшение результатов теста с шестиминутной ходьбой. Лизосфингомиелин плазмы крови у обоих пациентов резко снизился в первые 6 мес (с исходных 635 и 352 нг/мл соответственно), оставаясь в последующем несколько выше (80 и 72 нг/мл соответственно) верхней границы референсного диапазона (70 нг/мл). Вместе с тем, на фоне лечения не изменились показатели нейркогнитивной функции и скорости периферической нервной проводимости. Нежелательных явлений в результате лечения не зафиксировано [19]. Еще в одной работе итальянских авторов описан клинический случай анафилактической реакции у двухлетнего мальчика с хронической нейровисцеральной (А/Б) формой БНП на введение олипудазы альфа в дозе 1 мг/кг. Авторы подчеркнули необходимость адаптации протокола десенсибилизации при введении препарата с учетом индивидуальной переносимости [20]. Эффективность и безопасность олипудазы альфа в российских исследованиях не изучали.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Девочка М., возраст 4 года 3 мес, госпитализирована в плановом порядке с целью обследования и введения 11-й дозы олипудазы альфа в отделение гастроэнтерологии краевой детской клинической больницы. При поступлении жалобы (со слов родителей) на плохой аппетит и недостаточную прибавку массы тела.

Анамнез заболевания

В возрасте 1 года 5 мес ребенок был обследован детским эндокринологом в районной поликлинике по поводу плохой прибавки массы тела (на момент обследования 9 кг). Девочка направлена к гастроэнтерологу.

В биохимическом анализе крови: аспарагиновая трансаминаза (АСТ) — 70 Ед/л (норма 0–31 Ед/л), аланиновая трансаминаза (АЛТ) — 61 Ед/л (норма 0–34 Ед/л), общий холестерин — 6,6 ммоль/л (норма 0–5,2 Ед/л). В общем анализе крови: гемоглобин — 117 г/л (норма 118–158 Ед/л), лейкоциты — $10,0 \times 10^9$ /л (норма $4,07–9,32 \times 10^9$ /л), тромбоциты — 157×10^9 /л (норма $172–401 \times 10^9$ /л), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — 14 мм/ч (норма 2–11 мм/ч). В общем анализе мочи — без патологических изменений. Ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости: реактивные изменения паренхимы печени, увеличение селезенки (98×27 мм). В возрасте 1 года 9 мес в биохимическом анализе крови: АСТ — 63 Ед/л, АЛТ — 34 Ед/л, фосфор — 1,7 ммоль/л (норма 1,1–1,95 ммоль/л). Повторно осмотрена гастроэнтерологом, выставлен диагноз: «Дисфункция гепатобилиарного тракта. Синдром цитолита легкой степени тяжести». В течение 1 мес получала панкреатин, урсодезоксихолевую кислоту, в течение 2 нед — *Lactobacillus rhamnosus* GG в возрастных дозировках, без явного эффекта.

В возрасте 1 год 10 мес при контрольном УЗИ брюшной полости: сохранение реактивных изменений паренхимы печени, размеры селезенки увеличились (117×23 мм). В биохимическом анализе крови: АСТ — 71 Ед/л, АЛТ — 18 Ед/л, общий холестерин — 6,7 ммоль/л. В коагулограмме: фибриноген — 2,41 г/л (норма 2–4 г/л). Исследование крови методом полимеразной цепной реакции на вирусы герпеса 1, 2, 6-го типов, Эпштейна – Барр, цитомегаловирус – вирусы не обнаружены.

В возрасте 2 лет в биохимическом анализе крови: АСТ — 81 Ед/л, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) — 575 Ед/л (норма 208–378 Ед/л), общий белок — 60 г/л (норма

65–85 г/л). Девочка госпитализирована в отделение гастроэнтерологии с клиническим диагнозом: «Дисфункция билиарного тракта. Синдром холестаза. Гепатоспленомегалия неуточненная. Неспецифический брыжеечный мезаденит. Латентный дефицит железа. Белково-энергетическая недостаточность 2-й степени». В общем анализе крови: гемоглобин — 117 г/л. В биохимическом анализе крови: общий холестерин — 6,2 ммоль/л, АСТ — 64 Ед/л. В иммунограмме: без патологических изменений. Потовая проба: хлориды — 45 ммоль/л (норма до 50 ммоль/л). В копрограмме: креаторея. Компьютерная томография органов брюшной полости: спленомегалия, застойный желчный пузырь, увеличение лимфатических узлов. УЗИ брюшной полости: увеличение размеров и диффузные изменения печени; умеренное увеличение размеров поджелудочной железы; спленомегалия; реактивные изменения сосудов печени, селезенки; увеличение размеров лимфатических узлов брюшной полости. Осмотрена онкологом, патология не выявлена. Рекомендовано обследование на болезнь Гоше. Активность фермента глюкоцереброксигеназы — 5,98 мкмоль/ч (норма > 1,98 мкмоль/ч). Рентгенография органов грудной клетки: без патологии. По данным офтальмоскопии: симптом «вишневой косточки» не обнаружен. Получала лечение урсодезоксихолевой кислотой по 250 мг/5 мл по 2 мл на ночь. На фоне лечения состояние ребенка без динамики. Рекомендована безглютеновая диета, в результате которой в течение 3 мес были купированы диспепсические явления (нет вздутий живота, стул нормализовался).

После выписки из стационара осмотрена детским эндокринологом. Анализ крови на гормоны щитовидной железы: тиреотропный гормон — 4,2 мкМЕ/мл (норма 0,4–4,0 мкМЕ/мл). УЗИ щитовидной железы: без особенностей. Осмотрена амбулаторно неврологом: патологии не выявлено.

Осмотрена генетиком. По рекомендации проведены исследования на дефицит лизосомной кислой липазы — патологии не выявлено; на мукополисахаридозы методом tandemной масс-спектрометрии в сухих пятнах крови: галактоцереброзидаза — 3,95 ммоль/л/ч (норма 0,70–10,0 ммоль/л/ч); альфа-глюкозидаза — 8,08 ммоль/л/ч (норма 1,0–25,0 ммоль/л/ч); альфа-галактозидаза — 3,42 ммоль/л/ч (норма 0,8–15,0 ммоль/л/ч); бета-глюкоцереброзидаза — 5,75 ммоль/л/ч (норма 1,50–25,0 ммоль/л/ч); сфингомиелиназа — 0,11 ммоль/л/ч (норма 1,5–25,0 ммоль/л/ч); альфа-L-идуридаза — 4,65 ммоль/л/ч (норма 1,0–25,0 ммоль/л/ч); концентрация лизосфингомиелина — 30,7 ммоль/л/ч (норма 0,2–15 ммоль/л/ч), лизосфингомиелина-509 — 20,3 ммоль/л/ч (норма 0,15–3,7 ммоль/л/ч); тесты на глидин, тканевую трансглутаминазу и L-фетопротеин — значения в пределах референсного интервала; концентрация 25(OH)D — 21 нг/мл (норма 30–100 нг/мл). Учитывая клиническую картину, снижение активности сфингомиелиназы, повышение концентрации лизосфингомиелина и лизосфингомиелина-509, была заподозрена БНП и рекомендовано молекулярно-генетическое исследование.

В возрасте 3 лет 4 мес ребенок был направлен на госпитализацию в федеральную клинику для уточнения диагноза и определения дальнейшей тактики ведения. В клинике девочка находилась с диагнозом: «Наследственное заболевание обмена из группы сфинголипидозов — болезнь Ниманна – Пика, тип В. Дефицит кислой сфингомиелиназы, хроническая висцеральная форма, подтвержден энзимодиагностикой (резкое снижение активности кислой сфингомиелина-

зы — 0,11 ммоль/л/ч (норма 0,5–25,0 ммоль/л/ч) и молекулярно-генетическим исследованием (в гене *SMPD1* изменение нуклеотидной последовательности с.502G<A, приводящее к замене *p.Gly68Arg* в гетерозиготном состоянии, и изменение нуклеотидной последовательности с.996del, приводящее к замене *Phe333Serfs*52* в гетерозиготном состоянии)».

Консилиум врачей принял решение о назначении по жизненным показаниям ФЗТ препаратом олипудазы альфа в постепенно нарастающей дозировке — от 0,03 мг/кг до терапевтической — 3 мг/кг массы тела в/в, капельно, 1 раз в 2 нед. Потребность с учетом прибавки массы тела девочки составляла 44 флакона в год (20 мг во флаконе). Родители были ознакомлены с диагнозом и согласились на введение ребенку препарата.

В возрасте 3 лет 10 мес пациентке введена первая доза препарата (Xenprozyme, Genzyme Ireland Ltd, Ирландия; держатель регистрационного удостоверения Sanofi, Нидерланды) в стартовой дозе 0,03 мг/кг. Введение девочка перенесла хорошо, реакции на первое введение, а также в дальнейшем не отмечено. Введение третьей дозы препарата пропущено в связи с острой респираторной инфекцией (повышение температуры тела до 39–40 °С, установлен диагноз «острый тонзиллит»). Ребенок получал антибактериальную терапию (цефиксим в суспензии 100 мг/5 мл по 5,0 мл 1 раз в сутки в течение 5 сут). Перерыв между второй и третьей дозами составил 4 нед. Далее олипудазу альфа вводили каждые 2 нед в возрастающей дозировке без пропусков. В течение 22 нед выполнено 10 введений препарата (см. таблицу). Достигнута доза 3 мг/кг. Нежелательных реакций на введение препарата не зарегистрировано.

Анамнез жизни

Ребенок проживает в Забайкальском крае. Девочка от второй беременности, вторых родов, первый ребенок здоров. Мать на 20-й нед беременности перенесла острую респираторную инфекцию, на 35-й нед диагностированы синдром инфицированного амниона (получала цефтриаксон), хронический цервицит, нефроптоз справа, хронический пиелонефрит, ремиссия. Роды в срок. Масса тела при рождении — 3240 г, длина тела — 50 см. В периоде новорожденности: лейкоцитоз (до 34 тыс.), гипербили-

рубинемия (в возрасте 2 сут общий билирубин — 197, связанный — 11,2 мкмоль/л; на 4-е сут — 239 и 9,4 мкмоль/л соответственно). Вскармливание грудное до 2-летнего возраста. Вакцинация: БЦЖ, остальные — отказ родителей. Перенесенные заболевания: нечастые острые респираторные инфекции. Аллергологический анамнез не отягощен. Наследственность, со слов матери, у родственников первой и второй степени родства по лизосомным болезням накопления не отягощена. Энзимодиагностику и молекулярно-генетические исследования у других членов семьи не проводили.

Физикальная диагностика

Состояние ребенка при госпитализации средней степени тяжести по характеру заболевания, самочувствие удовлетворительное. Сознание сохранено. По шкале Глазго — 15 баллов. Ребенок ориентирован во времени и пространстве, память снижена, наблюдается неглубокий дефицит внимания, есть понимание речи, развита активная речь.

Кожные покровы телесного цвета, пониженной влажности, периорбитальные тени, мраморность, сухие, участки шелушения. Пастозность век. Видимые слизистые оболочки розовые, без патологических высыпаний. Слизистые оболочки ротоглотки и носа без изменений. Подкожно-жировая клетчатка истончена на животе и конечностях, сохранена на лице. Оценка костно-мышечной системы: видимых деформаций нет, движения в полном объеме, безболезненные; мускулатура развита умеренно, мышечный тонус сохранен. Лимфатические узлы не пальпируются.

Органы дыхания: визуально область грудной клетки не изменена, деформаций нет. При пальпации грудная клетка эластичная, безболезненная. Перкуторно: границы легких соответствуют возрастной группе. Аускультативно выслушивается пуэрильное дыхание по всем полям легких, хрипов нет. Частота дыхательных движений — 24 в минуту. Сатурация кислорода 97%.

Органы сердечно-сосудистой системы: визуально область сердца не изменена, патологических выбуханий нет. Перкуторно границы сердца соответствуют возрастной норме — 2-й группе по Молчанову. Аускультативно тоны сердца ясные, ритмичные, патологических шумов нет. Частота сердечных сокращений — 98 уд./мин.

Таблица. Дозировки олипудазы альфа

Table. Olipudase alfa dosages

Возраст ребенка	Номер введения	Доза, мг/кг массы тела	Суммарная доза, мг
3 года 10 мес	1	0,03	0,42
3 года 10,5 мес	2	0,1	1,4
3 года 11 мес	Пропущено в связи респираторной инфекцией		
3 года 11,5 мес	3	0,3	4,2
4 года	4	0,3	4,2
4 года 0,5 мес	5	0,3	4,2
4 года 1 мес	6	0,6	8,04
4 года 1 мес	7	0,6	8,28
4 года 1,5 мес	8	1	14
4 года 2 мес	9	1	14
4 года 2,5 мес	10	2	28

Источник: Гольгина Д.В. и соавт., 2025.

Source: Golygina D.V. et al., 2025.

Пульс одинаковый на обеих руках, удовлетворительного наполнения и напряжения. Артериальное давление — 100/60 мм рт. ст.

Язык влажный, обложен белым налетом. Живот округлой формы, вздут, безболезненный, доступен глубокой пальпации. Печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см, селезенка — на 3 см, плотной консистенции.

Половые органы развиты по женскому типу. Мочеиспускание свободное, регулярное, безболезненное. Стул оформленный, 1–2 раза в сутки, обычной консистенции, без патологических включений. Симптомы раздражения брюшины отсутствуют. При пальцевом ректальном исследовании дополнительные образования не определяются.

Антропометрия: рост — 104 см, масса тела — 14,5 кг, ИМТ — 13,4 кг/м².

Диагноз, выставленный в 3 года 4 мес, на момент госпитализации без изменений.

Лабораторное и инструментальное обследование

При поступлении клинический анализ крови: гемоглобин — 122 г/л, лейкоциты — $8,0 \times 10^9$ /л, тромбоциты — 160×10^9 /л, СОЭ — 6 мм/ч. Биохимический анализ крови: общий билирубин — 4,9 мкмоль/л, связанный — 0,9 мкмоль/л, общий холестерин — 4,9 ммоль/л, АСТ — 62 Ед/л, АЛТ — 22 Ед/л.

УЗИ печени: по среднечлочичной линии максимальный размер — 10,3 см. УЗИ селезенки: размеры 118 × 33 мм.

Динамика и исходы

Во время настоящей госпитализации введена 11-я доза олипудазы альфа (3,0 мг/кг, или суммарно 43,5 мг; 10,8 мл восстановленного раствора + 89,2 мл NaCl 0,9%). Время инфузии — 220 мин. Впервые достигнута полная доза. Нежелательных реакций на введение не зарегистрировано. Кроме того, ребенок получал дополнительное лечебное питание (смесь «Клинутрен» 200 мл/сут или Pantamen Junior по 1 банке в неделю для обеспечения суточной потребности в витаминах и мине-

ралах); урсодезоксихолевую кислоту — 250 мг/5 мл по 2 мл на ночь внутрь, постоянно; витамин D — по 1000 МЕ 1 раз/сут внутрь, постоянно.

В течение 24 нед проводимой терапии наблюдается остановка прогрессирования заболевания. Клинически — ребенок растет, набирает массу тела (за время наблюдения +4 кг), однако физическое развитие продолжает оставаться ниже среднего (от –1 до –2 SD). По данным лабораторных исследований через 2 нед после введения 11-й дозы препарата отмечена нормализация количества лейкоцитов — $8,4 \times 10^9$ /л и тромбоцитов — 254×10^9 /л, концентрации общего холестерина — снизилась до 5,5 ммоль/л (с 7,1 ммоль/л), активности АСТ — до 66 Ед/л (с 91 Ед/л), АЛТ — до 24 Ед/л (с 36 Ед/л).

По данным УЗИ брюшной полости, продолжает сохраняться гепатоспленомегалия, но нет прогрессирования (рис. 1, 2). В то же время относительно увеличившейся массы тела размеры паренхиматозных органов уменьшились.

Ребенок регулярно наблюдается в стационаре в течение суток после инфузии, поступает каждые 2 нед для обследования и введения очередной дозы олипудазы альфа. Нежелательных явлений во время данного и предыдущих введений не зарегистрировано.

Прогноз

Для выздоровления — прогноз неблагоприятный. Для жизни — относительно благоприятный в связи с применением олипудазы альфа.

Временная шкала

Хронология развития болезни пациентки М., ее ключевые события и прогноз представлены на рис. 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

Диагностика БНП, тип В у нашей пациентки была затруднена относительной доброкачественностью течения болезни. Первые признаки болезни появились в возрасте 1 года 5 мес и были неспецифическими. Это совпадает

Рис. 1. Динамика поперечного размера печени на протяжении болезни
Fig. 1. Dynamics in liver transverse size over the disease course

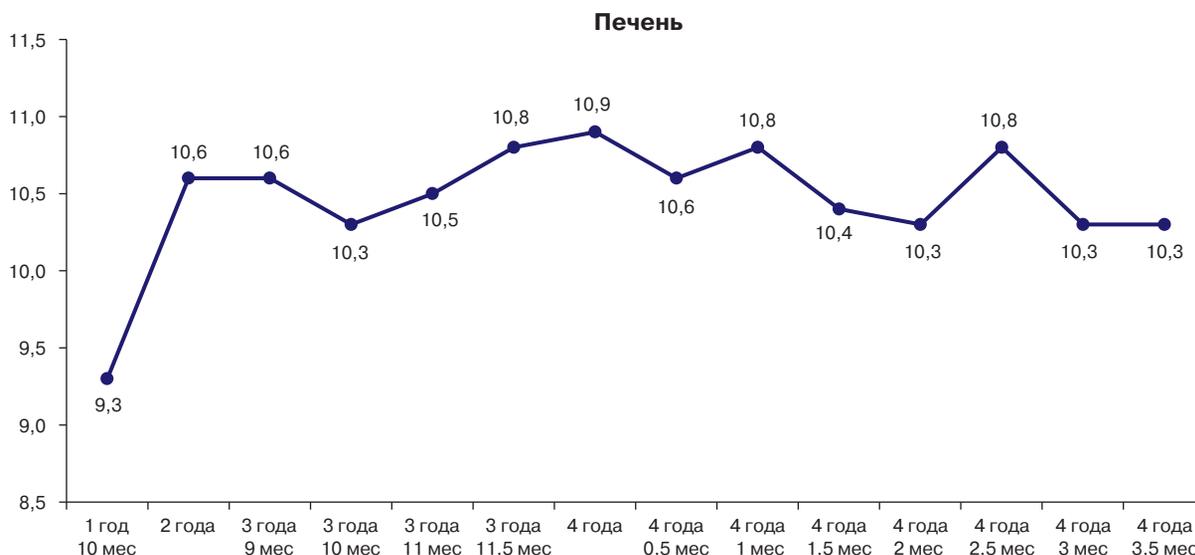
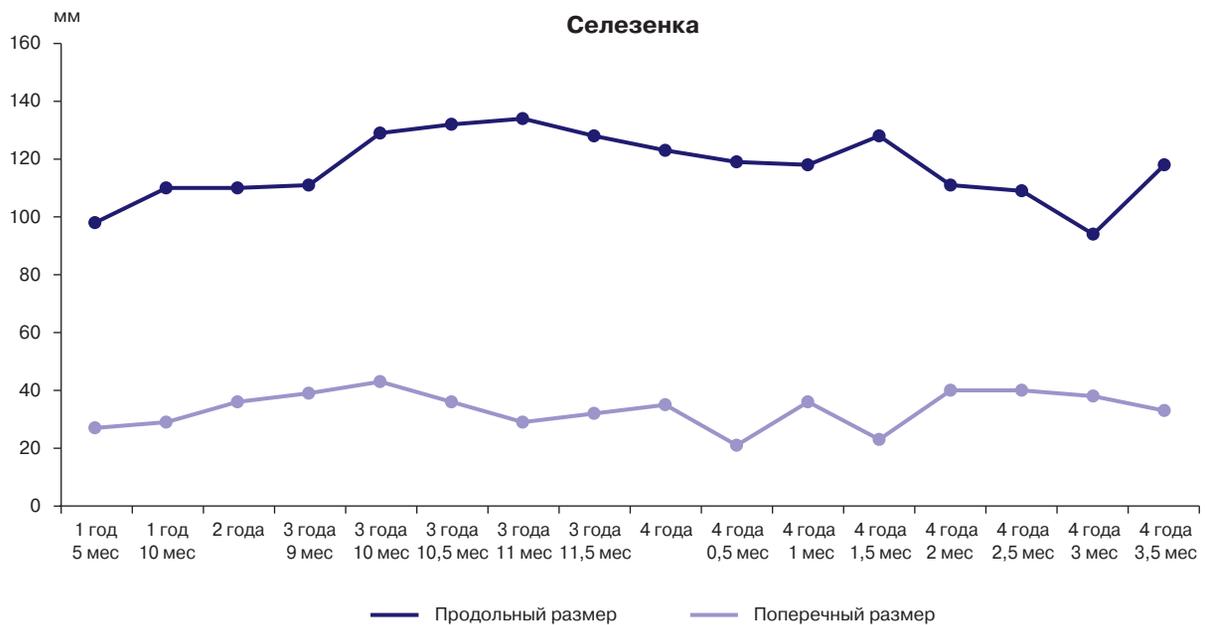


Рис. 2. Динамика размеров селезенки на протяжении болезни
Fig. 2. Dynamics in spleen size over the disease course



Источник: Голыгина Д.В. и соавт., 2025.
 Source: Golygina D.V. et al., 2025.

Рис. 3. Пациентка М.: хронология развития болезни, ключевые события и прогноз
Fig. 3. Patient M.: disease chronology, key events, and prognosis



Примечание. БНП — болезнь Ниманна – Пика, ОА — олипудаса альфа, ОРИ — острая респираторная инфекция.

Note. NPD (БНП) — Niemann – Pick disease, OA (ОА) — olipudase alfa, ARI (ОРИ) — acute respiratory infection.

с мнением других авторов о длительном (не менее 1 года, в ряде случаев более 3 лет) периоде до установления диагноза [21–23]. Так, в наблюдательном исследовании (Франция) историй болезни 118 пациентов с дефицитом КСМ медиана возраста установления диагноза БНП, тип А составила 8 мес (*min–max* 1–18), тип А/В — 1 (0–3) год, тип В — 5,5 [0–73] лет [24]. Девочка М. наблюдалась в течение двух лет с различными гастроэнтерологическими заболеваниями. Диагноз БНП установлен в возрасте 3 лет 4 мес и подтвержден молекулярно-генетическими исследованиями и определением активности КСМ.

Перспективным направлением ранней диагностики лизосомных болезней накопления является неона-

тальный скрининг. В когортном исследовании более 50 тыс. доношенных новорожденных (Китай) методом тандемной масс-спектрометрии выявлены 2 ребенка с болезнью Гоше, 5 — с дефицитом КСМ, 9 — с болезнью Краббе, 8 — с болезнью Фабри и трое новорожденных — с болезнью Помпе. Совокупная распространенность лизосомных болезней накопления, согласно данным этого исследования, составила 1 случай на 1856 живорождений, дефицит КСМ — 1 на 10 тыс. [25]. В этой связи можно ожидать, что неонатальный скрининг орфанных заболеваний приведет и к раннему назначению таргетной терапии, что значительно улучшит прогноз больных детей.

Олипудазы альфа применяется при БНП без поражения ЦНС [1], поэтому препарат был показан ребенку М. Олипудазу альфа начали вводить с 3 лет 10 мес в нарастающей дозе. Полная доза — 3 мг/кг — достигнута при 11-й инфузии. На фоне ФЗТ достигнута положительная динамика болезни, что позволяет изменить оценку прогноза для жизни и восстановления нарушенных функций у описанной нами пациентки на более благоприятную. Однако определенным это суждение не является, так как результаты лечения детей с БНП типа В после 52 нед ФЗТ не описаны. Вместе с тем, такие результаты описаны у взрослых, которых наблюдали в течение двух лет терапии олипудазой альфа в дозе 3 мг/кг массы тела [26]. В частности, отмечено снижение объема селезенки до 6,1 кратной нормы против исходных 11,7. Изменение объема селезенки у пациентов, получавших препарат только в течение одного года, было выражено в меньшей степени (7,7 кратной нормы против исходных 11,2). Учитывая медленную динамику клинических признаков болезни у взрослых, мы предполагаем, что стабилизация гепатоспленомегалии у нашей пациентки является благоприятным промежуточным результатом.

Отдельно отметим, что в исследовании олипудазы альфа у взрослых было зафиксировано 151 нежелательное явление, предположительно, связанное с лечением. Наиболее распространенным из них была головная боль — у 10/35 человек (29%). Нежелательные явления ($n = 101$), классифицированные как реакция на инфузию, в большинстве случаев (62%) были зарегистрированы в первые 6 мес лечения, и ни одно — после 18 мес. У четырех человек было несколько временных повышений печеночных трансаминаз, и все они разрешились без дополнительного лечения. Ни один пациент не прекратил лечения из-за побочных эффектов [27]. В нашем случае в течение 5 мес терапии нежелательных явлений не зарегистрировано.

Авторы двух исследований с участием детей [18, 19] и одного клинического наблюдения ребенка в течение одного года [20] также указывают на высокий профиль безопасности олипудазы альфа. Нежелательные явления регистрировали редко, большинство — реакции на инфузии препарата в начале терапии на этапе эскалации дозы. В дальнейшем, с достижением поддерживающей дозы они уже не возникали. В одном случае у взрослого больного с ранее документированной кардиомиопатией была выявлена экстрасистолия [27]. После проведенного лечения отмечали снижение концентрации холестерина, активности трансаминаз, уменьшение гепатоспленомегалии, восстановление темпов физического развития, восстановление количества тромбоцитов [18–20].

В представленном нами случае также подтверждается положительный эффект применения олипудазы альфа. Планируется продолжение терапии в общей сложности в течение 2 лет. Последующая тактика после проведения 24-месячной ФЗТ пока не разработана. Это является перспективой дальнейших исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сочетание в дебюте БНП, тип В гепатоспленомегалии, высокой активности трансаминаз и концентрации холестерина, гастроэнтерологических симптомов, плохой прибавки массы тела должно насторожить врачей в отношении наличия у ребенка орфанного заболевания. Это позволит сократить сроки диагностики болезни и инициировать патогенетическую терапию на ранних сроках ее развития. В описанном нами случае ФЗТ олипудазой альфа начата в возрасте 3 лет 10 мес в дозе 0,03 мг/кг массы тела. В 4 года 3 мес во время 11-й инфузии достиг-

нута полная доза — 3 мг/кг массы тела. Нежелательных явлений не зарегистрировано. В ходе проводимой терапии наблюдали остановку прогрессирования заболевания: стабилизировалась гепатоспленомегалия, отмечены нормализация лабораторных признаков БНП и медленное восстановление физического развития ребенка. Запланировано продолжить введение олипудазы альфа в поддерживающей дозе 3 мг/кг массы тела 1 раз в 2 нед.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителя пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию результатов его обследования и лечения (дата подписания: 06.06.2024).

INFORMED CONSENT

Patients' parent has signed informed voluntary consent on the publication of examination and treatment results (signed 06.06.2024).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ВКЛАД АВТОРОВ

Д.В. Голыгина — обзор публикаций по теме статьи.

А.К.-Д. Бегзи — написание первичного варианта статьи.

В.А. Деева — техническое редактирование текста статьи.

Н.Н. Боровик — обзор публикаций по теме статьи, лечение ребенка.

В.А. Щербак — разработка дизайна исследования, окончательное редактирование текста, проверка критически важного содержания.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Diana V. Golygina — literature review on the manuscript topic.

Aikhee K.-D. Begzy — manuscript draft writing.

Viktoriya A. Deeva — manuscript technical editing.

Natalya N. Borovik — literature review on the manuscript topic, child's management.

Vladimir A. Shcherbak — study design, final text editing, critical review.

ORCID

Д.В. Голыгина

<https://orcid.org/0009-0004-0150-3264>

А.К.-Д. Бегзи

<https://orcid.org/0009-0002-0331-9300>

В.А. Деева

<https://orcid.org/0009-0000-5358-7026>

Н.Н. Боровик

<https://orcid.org/0000-0002-4051-2081>

В.А. Щербак

<https://orcid.org/0000-0002-2032-7612>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Geberhiwot T, Wasserstein M, Wanninayake SC, 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>
2. Zhou YF, Metcalf MC, Garman SC, et al. Human acid sphingomyelinase structures provide insight to molecular basis of Niemann-Pick disease. *Nat Commun.* 2016;7:13082. doi: <https://doi.org/10.1038/ncomms13082>
3. McGovern MM, Avetisyan R, Sanson BJ, et al. Disease manifestations and burden of illness in patients with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD). *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):41. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0572-x>
4. Ioannou YA. The structure and function of the Niemann-Pick C1 protein. *Mol Genet Metab.* 2000;71(1-2):175–181. doi: <https://doi.org/10.1006/mgme.2000.3061>
5. Vanier MT, Millat G. Structure and function of the NPC2 protein. *Biochim Biophys Acta.* 2004;1685(1-3):14–21. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbali.2004.08.007>
6. Berry-Kravis E. Niemann-Pick Disease, Type C: Diagnosis, Management and Disease-Targeted Therapies in Development. *Semin Pediatr Neurol.* 2021;37:100879. doi: <https://doi.org/10.1016/j.spen.2021.100879>
7. 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>
8. Hu J, Maegawa GHB, Zhan X, 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. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.24192>
9. Doerr A, Farooq M, Faulkner C, et al. Diagnostic odyssey for patients with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD): Exploring the potential indicators of diagnosis using quantitative and qualitative data. *Mol Genet Metab Rep.* 2024;38:101052. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2024.101052>
10. Torres S, Balboa E, Zanlungo S, et al. Lysosomal and Mitochondrial Liaisons in Niemann-Pick Disease. *Front Physiol.* 2017;8:982. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00982>
11. Pulikottil-Jacob R, Ganz ML, Fournier M, Petruski-Ivleva N. Healthcare Service Use Patterns Among Patients with Acid Sphingomyelinase Deficiency Type B: A Retrospective US Claims Analysis. *Adv Ther.* 2023;40(5):2234–2248. doi: <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02453-w>
12. Liu Y, Luo Y, Xia L, et al. The Effects of Liver Transplantation in Children With Niemann-Pick Disease Type B. *Liver Transpl.* 2019;25(8):1233–1240. doi: <https://doi.org/10.1002/lt.25457>
13. Mora VMC, Osorio JSC, Iturbe DF, et al. Double-Lung Transplantation in a Patient with Pulmonary Type B Niemann-Pick Disease: A Valid Treatment Option. *Case Rep Transplant.* 2022;2022:5428381. doi: <https://doi.org/10.1155/2022/5428381>
14. Мельникова И.М., Павликов А.А., Борисова Е.К. Течение болезни Ниманна – Пика типа А/В на фоне трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // *Медицинский совет.* — 2024. — Т. 18. — № 11. — С. 268–274. — doi: <https://doi.org/10.21518/ms2024-240> [Melnikova IM, Pavlikov AA, Borisova EK. Course of Niemann – Pick disease type A/B in the context of hematopoietic stem cell transplantation. *Medsitskiy Sovet = Medical Council.* 2024;18(11):268–274. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21518/ms2024-240>]
15. 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>
16. Syed YY. Olipudase Alfa in Non-CNS Manifestations of Acid Sphingomyelinase Deficiency: A Profile of Its Use. *Clin Drug Investig.* 2023;43(5):369–377. doi: <https://doi.org/10.1007/s40261-023-01270-x>
17. Hon YY, Zaidi A, Donohue K, Nguyen C. Regulatory news: Olipudase alfa-rpcp (Xenpозyme™) for treatment of non-central nervous system manifestations of acid sphingomyelinase deficiency (ASMD) in adult and pediatric patients-FDA Approval summary. *J Inherit Metab Dis.* 2024;47(4):575–577. doi: <https://doi.org/10.1002/jimd.12754>
18. Diaz GA, Jones SA, Scarpa M, et al. One-year results of a clinical trial of olipudase alfa enzyme replacement therapy in pediatric patients with acid sphingomyelinase deficiency. *Genet Med.* 2021;23(8):1543–1550. doi: [10.1038/s41436-021-01156-3](https://doi.org/10.1038/s41436-021-01156-3)
19. 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>
20. Fiori L, Tagi VM, Montanari C, et al. Desensitization of olipudase alfa-induced anaphylaxis in a child with chronic neurovisceral acid sphingomyelinase deficiency. *Mol Genet Metab Rep.* 2024;40:101120. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2024.101120>
21. Zhou ZW, Wang SH, Xu CA, et al. Three-years misdiagnosis of Niemann Pick disease type B with novel mutations in SMPD1 gene as Budd-Chiari syndrome. *BMC Med Genomics.* 2022;15(1):196. doi: <https://doi.org/10.1186/s12920-022-01353-2>
22. Scarpa M, Barbato A, Bisconti A, et al. Acid sphingomyelinase deficiency (ASMD): addressing knowledge gaps in unmet needs and patient journey in Italy – a Delphi consensus. *Intern Emerg Med.* 2023;18(3):831–842. doi: <https://doi.org/10.1007/s11739-023-03238-3>
23. Lipiński P, Kuchar L, Zakharova EY, et al. Chronic visceral acid sphingomyelinase deficiency (Niemann-Pick disease type B) in 16 Polish patients: long-term follow-up. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):55. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1029-1>
24. Mauhin W, Guffon N, Vanier MT, et al. Acid sphingomyelinase deficiency in France: a retrospective survival study. *Orphanet J Rare Dis.* 2024;19(1):289. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-024-03234-6>
25. Chang S, Zhan X, Liu Y, et al. Newborn Screening for 6 Lysosomal Storage Disorders in China. *JAMA Netw Open.* 2024;7(5):e2410754. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.10754>
26. Wasserstein M, Lachmann R, Hollak C, et al. A randomized, placebo-controlled clinical trial evaluating olipudase alfa enzyme replacement therapy for chronic acid sphingomyelinase deficiency (ASMD) in adults: One-year results. *Genet Med.* 2022;24(7):1425–1436. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.03.021>
27. Wasserstein MP, Lachmann R, Hollak C, et al. Continued improvement in disease manifestations of acid sphingomyelinase deficiency for adults with up to 2 years of olipudase alfa treatment: open-label extension of the ASCEND trial. *Orphanet J Rare Dis.* 2023;18(1):378. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02983-0>