

Клинические случаи



Читать онлайн
Read online

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2026

А.А. Русакова¹, Н.Н. Мазанова¹, А.А. Пушков¹, Г.Б. Мовсисян^{1,2}, Д.С. Демьянов¹, И.С. Жанин¹,
А.А. Лялина¹, Т.А. Бокова^{2,3}, А.А. Чулкова⁴, К.В. Савостьянов¹

¹ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва, Россия;

² ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», Москва, Россия;

³ ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ ГБУЗ «Кузбасская детская клиническая больница имени профессора Ю.Е. Малаховского», Новокузнецк, Россия

Внутрисемейный полиморфизм клинической симптоматики у пациентов с болезнью Ниманна–Пика, тип А

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Болезнь Ниманна–Пика, тип А (БНП, тип А) является наиболее тяжёлой формой дефицита кислой сфингомиелиназы — редкого наследственного заболевания, обусловленного биаллельными патогенными вариантами в гене *SMPD1*. С 2023 года для лечения пациентов с болезнью Ниманна–Пика в России применяется ферментная заместительная терапия препаратом олипудаза альфа, которая, однако, не изменяет прогноз течения для неврологических форм. Единственным эффективным видом помощи при системных проявлениях заболевания у пациентов с БНП, тип А наряду с симптоматической терапией является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Ранняя лабораторная диагностика играет решающую роль для своевременной постановки диагноза и назначения терапии у пациентов с этой формой заболевания.

Цель исследования — описать внутрисемейный полиморфизм клинической симптоматики БНП, тип А на примере двух sibсов из одной семьи.

Материалы и методы. Клиническое наблюдение и диагностика проводились на базе ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в одной семье. Активность кислой сфингомиелиназы измерялась в сухих пятнах крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС/МС); нуклеотидные варианты в гене *SMPD1* выявлялись методом секвенирования по Сэнгеру. Семейный сегрегационный анализ был выполнен для восьми членов семьи.

Результаты. Диагностика пробанда выявила значительное снижение активности кислой сфингомиелиназы в сухих пятнах крови пациента, а также наличие биаллельных каузальных вариантов *c.996del (p.Phe333Serfs*52)* и *c.1252C>T (p.Arg418*)* в гене *SMPD1*, унаследованных от родителей. Диагностика больного sibсы была выполнена уже на вторые сутки жизни, подтвердив тем самым лабораторный диагноз БНП, тип А. В результате своевременно установленного диагноза назначена трансплантация костного мозга, определившая дальнейший прогноз для жизни ребёнка.

Заключение. На примере двух sibсов из одной семьи продемонстрирован полиморфизм клинической симптоматики БНП, тип А. Показано, что ранняя диагностика данной формы заболевания значительно улучшает прогноз и даёт возможности для своевременного начала терапии.

Ключевые слова: лизосомные болезни накопления; болезнь Ниманна–Пика, тип А; сфингомиелиназа; клиническая картина; ген *SMPD1*; трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Для цитирования: Русакова А.А., Мазанова Н.Н., Пушков А.А., Мовсисян Г.Б., Демьянов Д.С., Жанин И.С., Лялина А.А., Бокова Т.А., Чулкова А.А., Савостьянов К.В. Внутрисемейный полиморфизм клинической симптоматики у пациентов с болезнью Ниманна–Пика, тип А. *Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна*. 2026; 7(2): 126–132. <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2026-7-1-228>

Участие авторов: А.А. Русакова, Г.Б. Мовсисян — написание, редактирование текста; Н.Н. Мазанова, А.А. Лялина — написание текста; А.А. Пушков, Д.С. Демьянов, И.С. Жанин, Т.А. Бокова, А.А. Чулкова — редактирование текста; К.В. Савостьянов — концепт, редактирование текста. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Этические аспекты. Проведение исследования одобрено локальным независимым этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, Протокол №13 от 20.12.2012 года.

Согласие на публикацию. Авторы получили письменное информированное добровольное согласие законных представителей пациентов на публикацию персональных данных, в том числе фотографий (с закрытием лица), в научном журнале. Объём публикуемых данных с законными представителями пациентов согласован.

Поступила 04.06.2026

Принята к печати 20.06.2026

Опубликована 03.07.2026

Обоснование

Болезнь Ниманна–Пика, тип А (БНП, тип А; OMIM 257200), является наиболее тяжёлой формой дефицита кислой сфингомиелиназы — редкого наследственного заболевания из группы лизосомных болезней

накопления с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленного биаллельными патогенными вариантами в гене *SMPD1*, кодирующем кислую сфингомиелиназу. БНП, тип А характеризуется ранним началом, прогрессирующим течением, значительным

Anastasia A. Rusakova¹, Natalia N. Mazanova¹, Alexander A. Pushkov¹, Goar B. Movsisyan^{1,2}, Dmitry S. Demianov¹, Ilya S. Zhanin¹, Anastasiya A. Lyalina¹, Tatyana A. Bokova^{2,3}, Anna A. Chulkova⁴, Kirill V. Savostyanov¹

¹ National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation;

² Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russian Federation;

³ The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation;

⁴ Kuzbass Children's Clinical Hospital named after Professor Yu.E. Malakhovsky, Novokuznetsk, Russian Federation

Intrafamilial Polymorphism of Clinical Symptoms in Patients with Niemann-Pick Disease Type A

ABSTRACT

Introduction. Niemann-Pick disease type A (NPD type A) is the most severe form of acid sphingomyelinase deficiency, a rare inherited disorder of the lysosomal storage disorders with autosomal recessive inheritance caused by biallelic pathogenic variants in the *SMPD1* gene. Since 2023, enzyme replacement therapy with olipudase alfa has been used to treat patients with NPD in Russia. This therapy does not alter the prognosis for neurological forms of the disease, as it does not penetrate the blood-brain barrier. Therefore, the only effective treatment, along with symptomatic therapy, for the systemic manifestations of NPD type A is hematopoietic stem cell transplantation, which does not prevent central nervous system damage. Early laboratory diagnostics using biochemical and molecular genetic diagnostic methods are crucial for timely diagnosis and treatment of patients with this form of the disease.

Aim: to describe intrafamilial polymorphism of clinical symptoms of NPD, type A using the example of two siblings from the same family.

Materials and methods. Clinical observation and diagnostics were conducted at the National Medical Research Center for Children's Health of the Russian Ministry of Health from 2012 to 2026 in a single family in which the first proband with clinical symptoms characteristic of NBP type A was identified in 2012. Acid sphingomyelinase activity was measured in dried blood spots using tandem mass spectrometry, and nucleotide variants in the *SMPD1* gene were identified using Sanger sequencing. Familial segregation analysis was performed for the proband and eight family members.

Results. Diagnosis of the first proband revealed a significant decrease in acid sphingomyelinase activity in the patient's spinal cord. Sequencing revealed the presence of two pathogenic heterozygous variants in the *SMPD1* gene: *c.996del (p.Phe333Serfs52)* and *c.1252C>T (p.Arg418)*. Carriage of the pathogenic causative variants in the *SMPD1* gene was confirmed in the parents. The second proband was diagnosed on the second day of life. As a result of the timely diagnosis, immunotherapy (bone marrow transplant) was prescribed, which determined the child's prognosis.

Conclusion. Using two siblings from the same family as an example, polymorphism in the clinical symptoms of NPD type A was demonstrated. Early diagnosis of this form of the disease significantly improves the prognosis and enables timely initiation of therapy.

Keywords: lysosomal storage disease; Niemann-Pick disease type A; sphingomyelinase; clinical picture; *SMPD1* gene; hematopoietic stem cell transplantation.

For citation: Rusakova A.A., Mazanova N.N., Pushkov A.A., Movsisyan G.B., Demianov D.S., Zhanin I.S., Lyalina A.A., Bokova T.A., Chulkova A.A., Savostyanov K.V. Intrafamilial Polymorphism of Clinical Symptoms in Patients with Niemann-Pick Disease Type A. *Nevrologicheskiy zhurnal imeni L.O. Badalyana (L.O. Badalyan Neurological Journal)*. 2026; 7 (2): 126–132. (In Russ.) <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2026-7-1-228>

Contribution: A.A. Rusakova, G.B. Movsisyan—writing text, editing; N.N. Mazanova, A.A. Lyalina—writing text; A.A. Pushkov, D.S. Demianov, I.S. Zhanin, T.A. Bokova, A.A. Chulkova—editing; K.V. Savostyanov—concept, editing. All co-authors—approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Funding sources. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Ethical aspects. The study was approved by the Local Independent Ethics Committee of the National Medical Research Center for Children's Health of the Russian Ministry of Health, Protocol No. 13 dated December 20, 2012.

Consent for publication. The authors obtained written informed consent from the patients' legal representatives to publish personal data, including photographs (with faces obscured), in a scientific journal. The scope of the data to be published was agreed upon with the patients' legal representatives.

Received: June 04, 2026

Accepted: June 20, 2026

Published: July 03, 2026

снижением активности фермента кислой сфингомиелиназы, инфантильным нейровисцеральным вариантом поражения и быстрым наступлением летального исхода [1, 2]. Дефицит фермента кислой сфингомиелиназы впервые был описан как причина БНП, тип А ещё в 1966 году [3]. Патогенные варианты в данном гене вызывают развитие БНП, тип В (ОМIM 607616), характеризующейся более поздней манифестацией, менее тяжёлым течением (больные доживают до взрослого возраста) и отсутствием неврологических симптомов, а также промежуточную форму — БНП, тип А/В с более поздней манифестацией неврологической симптоматики и исходной клиникой висцеральной формы [4].

Кислая сфингомиелиназа проявляет каталитическую активность при кислом pH; фермент локализован в лизосомах, где катализирует гидролитическое расщепление сфингомиелина с образованием фосфохолина и церамида [5]. При БНП, тип А в результате снижения ферментативной активности кислой сфингомиелиназы происходит чрезмерное лизосомальное накопление сфингомиелина и, как следствие, других липидов, таких как холестерин, церамид, ганглиозид, сфингозин и др. Это вызывает клеточную дисфункцию, особенно сильно затрагивая клетки моноцитарно-макрофагальной системы, и поражение тканей и органов, в первую очередь печени и селезёнки [6], в связи с чем характерным и часто

первым выявляемым симптомом БНП, тип А является гепатоспленомегалия, в то время как неврологическая симптоматика появляется позже (в возрасте 6 месяцев) и включает в себя задержку психомоторного развития и утрату ранее приобретённых навыков. БНП, тип А характеризуется быстрым прогрессированием неврологической симптоматики, утратой всех ранее имевшихся моторных и когнитивных навыков, развитием геморрагического синдрома и полиорганного поражения (включающие печень, почки, лёгкие, нервную и иммунную систему), приводя к летальному исходу пациентов в первые два года жизни.

Частота БНП, тип А в популяции составляет 0,4–0,6 на 100 000 новорождённых [7], причём в определённых этнических группах (например, среди евреев-ашкенази) частота данного заболевания может быть значительно выше [2]. К настоящему времени описано более 350 патогенных нуклеотидных вариантов в гене *SMPD1*¹, большинство из них представляют собой миссенс-мутации (65,4%) или варианты, приводящие к сдвигу рамки считывания (19%) [8]. Как правило, у пациентов с БНП, тип А эти варианты встречаются в компаунд-гетерозиготном состоянии [9].

С 2023 года в России для лечения пациентов с БНП, тип В и А/В применяется ферментная заместительная терапия препаратом олипудазы альфа, что, однако, существенно не изменяет прогноз течения для неврологических форм, поскольку препарат не проникает через гематоэнцефалический барьер. Ещё одним перспективным направлением для лечения пациентов с БНП, тип А является генная терапия, эффективность которой к настоящему времени уже доказана на животных моделях [10].

Дифференциальная диагностика БНП, тип А затрудняется схожестью клинических проявлений с другими лизосомными болезнями накопления, такими как болезнь Гоше, болезнь Ниманна–Пика, тип С, метахроматическая лейкоцисторфия и др. [11]. Для всех этих заболеваний характерны общие симптомы, включая гепатоспленомегалию, цитопению и неврологические нарушения в виде изменений мышечного тонуса, задержку темпов моторного и речевого развития. Помимо этого, у отдельных пациентов могут развиваться такие симптомы, как спастичность, судороги, в том числе отмечается регресс ранее приобретённых навыков [12].

В данной статье описана диагностическая «одиссея» БНП, тип А в одной семье с использованием современных методов лабораторной диагностики, включая тандемную масс-спектрометрию и секвенирование по Сэнгеру, успешно применяемых в программах селективного скрининга болезни Ниманна–Пика [13]. Поскольку в настоящее время существуют лишь единичные публикации, посвящённые этой нозологии, как в отечественной, так и зарубежной литературе, описанные в нашей работе клинические наблюдения двух sibсов из одной

семьи с висцеральными и неврологическими проявлениями БНП, тип А, диагностированной в разном возрасте, представляют особую ценность.

Методы

В качестве биологического материала для проведения исследования использовали сухие пятна крови, нанесённые на диски фильтровальной бумаги Whatman 903. До и после проведения исследования образцы хранились в холодильнике при 4°C. Определение активности кислой сфингомиелиназы проводили методом тандемной масс-спектрометрии с использованием субстрата и внутреннего стандарта (Genzyme, США). После проведения стадий экстракции, ферментации и очистки образцы вводили в систему жидкостного хроматографа Thermo Ultimate 3000 (Thermo Fisher Scientific Inc., США). Далее проводили анализ проточно-инжекционным методом (без хроматографического разделения в колонке) на квадрупольном тандемном масс-спектрометре Maxis Impact (Bruker Corporation, США) с положительной ионизацией в электроспрее. Время, затрачиваемое на анализ одной пробы, составляло 150 сек. Расчёт концентрации целевого аналита производился с помощью программного обеспечения (Bruker Data Analysis 4.1) путём автоматического соотношения полученных в ходе проведённого анализа показателей с концентрациями соответствующего рабочего стандарта. Отрезная точка активности кислой сфингомиелиназы составляла 1,05 мкмоль/л в час.

Нуклеотидные варианты в гене *SMPD1* выявляли секвенированием по методу Сэнгера. Геномную ДНК из сухих пятен крови выделяли методом фенол-хлороформной экстракции. После выделения геномной ДНК проводили амплификацию целевых участков на термоциклере Bio-Rad T100 (США) с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) смеси AmpliTag Gold R 360 Master Mix (ThermoFisher Scientific, США). Условия ПЦР: первичная денатурация — 95°C/3 мин; 95°C/10 сек, 60°C/30 сек; 72°C/ 55 сек — 35 циклов; 72°C/5 мин — финальная элонгация. Реакцию секвенирования проводили с использованием набора BigDye Terminator Cycle Sequencing v. 3.1 (ThermoFisher Scientific, США), после чего секвенировали на автоматическом анализаторе ДНК ABI 3500 XL (ThermoFisher Scientific, США). Полученные данные картировали на референсную последовательность гена *SMPD1*, загруженную из базы данных RefSeq (NM_000543.5).

Клиническое наблюдение

О пациенте

Ребёнок Л., пробанд (муж., 2012 года рождения), впервые консультирован в возрасте 4 месяцев в консультативно-диагностическом центре ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в связи с регрессом психомоторного развития, проявлявшимся утратой навыка удержания головы, выраженной мышечной гипотонией, вялостью, диареей и появлением чёрного налёта на языке.

¹ varsome.com [Internet]. [cited 2025 Nov 20]. Available from: varsome.com/gene/hg38/SMPD1

При анализе родословной установлено, что родители клинически здоровы, кровного родства не имеют, происходят из географически удалённых регионов Российской Федерации. На момент обследования семья проживала в Московской области.

Ребёнок от третьей беременности, протекавшей с угрозой прерывания в I–II триместрах, хронической фетоплацентарной недостаточностью, маловодием и угрозой преждевременных родов в III триместре. Роды вторые, срочные, через естественные родовые пути, в головном предлежании. При рождении масса тела составила 3050 г, длина тела — 52 см. Оценка по шкале APGAR 8/9 баллов. Ранний неонатальный период протекал без особенностей.

С первого месяца жизни отмечалось постепенное нарастание мышечной гипотонии, вялости и снижения двигательной активности. В возрасте 3 месяцев после перенесённых острого бронхита, двустороннего среднего отита и инфекции мочевыводящих путей зарегистрировано ухудшение состояния с прогрессированием неврологической симптоматики. При первичной консультации невролога установлен диагноз «Последствия перинатального поражения центральной нервной системы с синдромом мышечной дистонии». Проводилась медикаментозная терапия ингибитором карбоангидразы, препаратами калия и магния, а также средствами с нейропротективным и противосудорожным действием, на фоне которой отмечалось дальнейшее нарастание мышечной гипотонии и дыхательных нарушений. По данным нейросонографии патологических изменений не выявлено.

При осмотре в возрасте 4 месяцев выявлены гепатоспленомегалия (печень и селезёнка выступали на 2 см из-под края правой и левой рёберной дуги соответственно), диарейный синдром и чёрный налёт на языке. В неврологическом статусе отмечались выраженная диффузная мышечная гипотония, задержка моторного развития, периодический горизонтальный нистагм, снижение толерантности к зрительной нагрузке. Ребёнок непродолжительно удерживал голову, самостоятельно не переворачивался, отсутствовали реакции опоры и группировки при тракционной пробе.

В связи с неясной этиологией заболевания пациент госпитализирован в отделение детей раннего возраста с перинатальной патологией ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России для проведения расширенного диагностического поиска.

Результаты обследования

При поступлении сохранялись жалобы на снижение аппетита, отсутствие прибавки массы тела в течение последних 3 недель и учащённый разжиженный стул до 3–5 раз в сутки. В возрасте 5 месяцев по данным ультразвукового исследования органов брюшной полости выявлены гепатоспленомегалия, диффузные изменения паренхимы печени и увеличение размеров обеих почек.

Офтальмологическое обследование выявило характерный симптом «вишнёвой косточки» на глазном

дне. Неврологический статус характеризовался выраженной задержкой психомоторного развития, диффузной мышечной гипотонией, гипотрофией проксимальных мышечных групп и снижением опорной функции нижних конечностей.

Совокупность клинических проявлений, включавших прогрессирующее нейродегенеративное течение заболевания, гепатоспленомегалию и симптом «вишнёвой косточки», позволила заподозрить инфантильную форму болезни Ниманна–Пика.

В клиническом анализе крови выявлен умеренный изолированный лейкоцитоз. При исследовании сухих пятен крови методом тандемной масс-спектрометрии зарегистрировано снижение активности кислой сфингомиелиназы до 0,09 мкмоль/л в час (референсные значения >1,05). Молекулярно-генетическое исследование методом прямого автоматического секвенирования выявило два патогенных варианта в гене *SMPD1* — с.996del (p.Phe333Serfs52) и с.1252C>T (p.Arg418*), локализованные во 2-м и 3-м экзонах соответственно. Оба варианта ранее описаны как патогенные у пациентов с БНП, тип А [2, 14].

На основании данных клинической картины, лабораторной диагностики и молекулярно-генетического исследования подтверждён диагноз БНП, тип А. Пациенту оформлена инвалидность и назначена симптоматическая терапия.

Лечение

Несмотря на проводимое лечение, заболевание характеризовалось неуклонно прогрессирующим течением. В возрасте 2 лет 6 месяцев ребёнок госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии в связи с тяжёлой дыхательной недостаточностью и декомпенсацией основного заболевания. Отмечались выраженная гепатомегалия (до +11 см по передней подмышечной линии) и спленомегалия (до +14 см). Неврологический статус характеризовался глубокой задержкой развития, отсутствием самостоятельных двигательных навыков, диффузной мышечной гипотонией, контрактурами крупных суставов и арефлексией нижних конечностей. Летальный исход наступил в возрасте 3 лет.

После верификации диагноза пробанду в семье было проведено медико-генетическое консультирование с обсуждением характера наследования заболевания и риска повторного рождения больных sibсов. В рамках семейного обследования выполнен сегрегационный анализ выявленных вариантов гена *SMPD1*. Установлено, что мать пробанда являлась гетерозиготным носителем патогенного варианта с.996del, тогда как у отца в гетерозиготном состоянии был выявлен вариант с.1252C>T. Дополнительно обследованы sibсы пробанда и родственники по отцовской линии. Результаты генетико-генеалогического анализа представлены на рис. 1.

Старший sibс (муж., 2008 года рождения) на момент обследования был клинически здоров. Признаков болезни БНП, тип А не выявлено. Активность кислой сфингомиелиназы составила 4,23 мкмоль/л в час

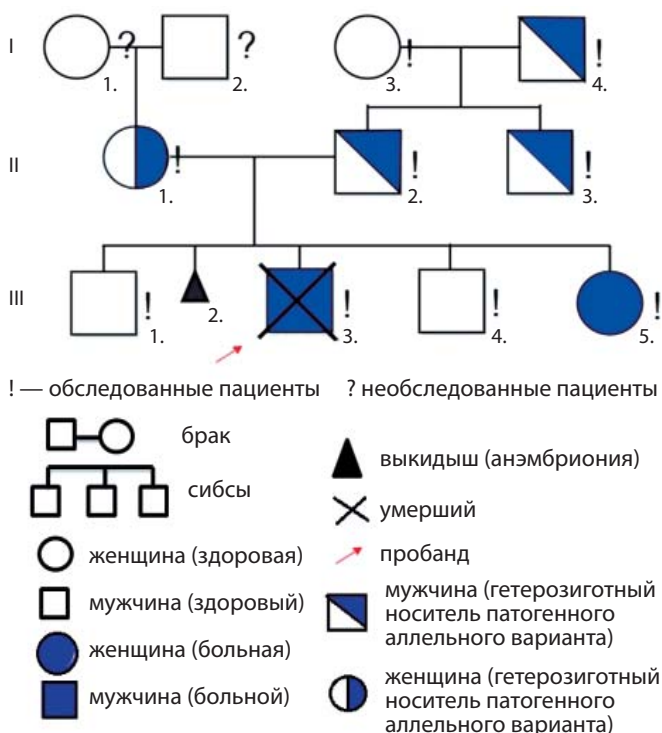


Рис. 1. Генетико-генеалогический анализ семьи пробанда с болезнью Ниманна-Пика, тип А.

Fig. 1. Genetic and genealogical analysis of the family of a proband with Niemann-Pick disease type A.

(референсное значение $>1,05$). Патогенные варианты с.996del и с.1252C>T в гене *SMPD1* не обнаружены.

У второго сибса мужского пола (2017 года рождения) также отсутствовали клинические признаки заболевания. При исследовании сухих пятен крови в возрасте 10 дней активность кислой сфингомиелиназы составила 11,97 мкмоль/л в час. По результатам молекулярно-генетического исследования патогенные варианты гена *SMPD1* не выявлены. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости и почек в возрасте 11 месяцев патологических изменений не зарегистрировано.

Особый интерес представляет наблюдение младшей сестры пробанда (2018 года рождения). С учётом установленного в семье диагноза и высокого риска рождения ребёнка с аутосомно-рецессивным заболеванием энзимодиагностика и молекулярно-генетическое исследование были выполнены уже в неонатальном периоде. В возрасте 2 суток жизни активность кислой сфингомиелиназы в сухих пятнах крови составила 0,43 мкмоль/л в час (референсное значение $>1,05$). Молекулярно-генетическое исследование выявило два патогенных варианта в гене *SMPD1* — с.996del и с.1252C>T в компаунд-гетерозиготном состоянии, что позволило подтвердить диагноз болезни БНП, тип А на доклиническом этапе.

На 5-е сутки жизни ультразвуковое исследование органов брюшной полости не выявило признаков гепатоспленомегалии, однако биохимическое исследование

крови продемонстрировало повышение уровня холестерина, лактатдегидрогеназы и билирубина при отсутствии изменений в клиническом анализе крови. Ребёнок был консультирован генетиком, неврологом и неонатологом.

В возрасте 2 недель девочка осмотрена педиатром в связи со срыгиваниями, желтушностью кожных покровов и учащённым водянистым стулом. При повторном ультразвуковом исследовании органов брюшной полости гепатоспленомегалия не определялась. Клиническая картина соответствовала неонатальной желтухе и лактазной недостаточности.

В возрасте 1 месяца состояние ребёнка оставалось удовлетворительным. Физическое развитие соответствовало возрасту. При обращении по поводу назофарингита по данным клинического осмотра выявлены гепатомегалия (+4 см из-под края рёберной дуги) и спленомегалия (+1 см), которая подтверждена данными ультразвукового исследования органов брюшной полости.

До возраста 6 месяцев психомоторное развитие соответствовало возрастным нормам. В дальнейшем отмечались прогрессирующее нарастание мышечной слабости и утрата ранее приобретённых двигательных навыков. В возрасте 8 месяцев по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга выявлены выраженные нейродегенеративные изменения в виде тотальной лейкопатии белого вещества больших полушарий. В клинической картине доминировали псевдобульбарный и судорожный синдромы.

Учитывая отсутствие на тот момент патогенетической терапии заболевания, пациентка была направлена на консультацию генетика и гематолога для решения вопроса о выполнении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). В возрасте 8 месяцев (март 2019 года) проведена аллогенная ТГСК от неродственного совместимого донора. Послеоперационный период осложнился развитием нескольких эпизодов реакции «трансплантат против хозяина», потребовавших проведения интенсивной иммуносупрессивной, антибактериальной и противогрибковой терапии.

После ТГСК отмечено восстановление ферментативной активности кислой сфингомиелиназы до референсных значений: 3,92 мкмоль/л в час в 2019 году, 2,63 мкмоль/л в час в 2020 году и 1,24 мкмоль/л в час в 2021 году. Несмотря на сохраняющуюся нормальную активность фермента, прогрессирование неврологических нарушений продолжалось.

В настоящее время пациентке 7 лет. С декабря 2020 года ей присвоен паллиативный статус. Девочка получает питание через гастростому, установленную в 2020 году, а также респираторную поддержку через трахеостому, сформированную в 2024 году. При осмотре отмечают спастический тетрапарез, тяжёлые когнитивные нарушения, псевдобульбарный синдром с нарушением жевания и глотания, контрактуры крупных суставов, структурная фокальная эпилепсия и хроническая дыхательная недостаточность с кислородной зависимостью.

При лабораторном обследовании признаков цитопении не выявлено. В биохимическом анализе крови сохраняются минимальные проявления цитолитического синдрома и атерогенные изменения липидного спектра при сохранной синтетической функции печени. По данным ультразвукового исследования определяется умеренная гепатомегалия с диффузными изменениями паренхимы печени без признаков спленомегалии.

Учитывая наличие тяжёлого прогрессирующего поражения центральной нервной системы, пациентка не соответствует действующим критериям назначения ферментной заместительной терапии препаратом олипуаза альфа.

Обсуждение

В нашем исследовании продемонстрирован внутрисемейный полиморфизм клинической симптоматики у больных с БНП, тип А. Обзор E.H. Schuchman и R.J. Desnick подчёркивает, что даже при сходных казуальных вариантах гена *SMPD1* наблюдается широкий клинический спектр заболевания — от классического инфантильного нейронапатического фенотипа (тип А) до промежуточных форм (тип А/В), что указывает на возможную роль генетических модификаторов, эпигенетических факторов и факторов окружающей среды [15].

В нашем семейном случае, несмотря на идентичный генотип (*SMPD1* с.996del/с.1252C>T), у сибсов отмечались различия в темпах прогрессирования заболевания и продолжительности жизни, что согласуется с данными литературы о существовании внутрисемейной фенотипической вариабельности при дефиците кислой сфингомиелиназы.

Данные по ТГСК при болезни Ниманна–Пика, тип А крайне ограничены. Основная проблема заключается в том, что донорские клетки не обеспечивают достаточной доставки фермента в центральную нервную систему вследствие наличия гематоэнцефалического барьера, поэтому даже при успешном приживлении трансплантата и нормализации активности кислой сфингомиелиназы в периферической крови прогрессирование нейродегенеративного процесса обычно продолжается [15].

Описанный семейный случай представляет особый интерес и подчёркивает значимость ранней диагностики, поскольку после ТГСК у второго больного сибса наблюдались восстановление активности кислой сфингомиелиназы до референсных значений, отсутствие выраженной цитопении и гиперспленизма, относительно стабильное течение висцеральных проявлений, при этом нейродегенеративный процесс продолжал прогрессировать, сформировался тяжёлый неврологический дефицит, пациентка достигла паллиативного статуса. Такая динамика хорошо согласуется с современными представлениями о ТГСК как методе, способном частично влиять на системные проявления заболевания, но не предотвращать поражение центральной нервной системы при нейронапатических формах болезни Ниманна–Пика.

Таким образом, сравнение двух детей из одной семьи, где пробанд без ТГСК с летальным исходом в 3 года и сестра после ранней диагностики и процедуры ТГСК в 8 месяцев с выживанием до 7 лет со стабилизацией висцеральных проявлений, но сохранением тяжёлого нейродегенеративного течения, позволяет обсуждать потенциальное влияние ТГСК на системные проявления БНП, тип А при отсутствии доказанного влияния на неврологический прогноз.

Заключение

В нашем исследовании на примере двух больных сибсов из одной семьи продемонстрирован полиморфизм клинической симптоматики болезни Ниманна–Пика, тип А. Показано, что ранняя диагностика этой формы заболевания значительно улучшает прогноз и даёт возможности для своевременного начала терапии. В случае нейронапатических форм болезни Ниманна–Пика трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, успешно купирующая системные проявления заболевания, не останавливает прогрессирование нейродегенеративного процесса. Перспективным методом лечения неврологической симптоматики у пациентов с болезнью Ниманна–Пика, тип А в ближайшем будущем может стать генная терапия, эффективность которой к настоящему времени уже доказана на животных моделях.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

- Schuchman EH, Wasserstein MP. Types A and B Niemann–Pick disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015;29(2):237–247. doi: 10.1016/j.beem.2014.10.002
- McGovern MM, Dionisi-Vici C, Giugliani R, et al. Consensus recommendation for a diagnostic guideline for acid sphingomyelinase deficiency. *Gen Med.* 2017;19(9):967–974. doi: 10.1038/gim.2017.7
- Brady RO, Kanfer JN, Mock MB, Fredrickson DS. The metabolism of sphingomyelin. II. Evidence of an enzymatic deficiency in Niemann–Pick disease. *Proc Nat Acad Sci.* 1966;55(2):366–369. doi: 10.1073/pnas.55.2.366
- Wasserstein MP, Desnick RJ, Schuchman EH, et al. The natural history of type B Niemann–Pick disease: results from a 10-year longitudinal study. *Pediatrics.* 2004;114(6):e672–e677. doi: 10.1542/peds.2004-0887
- Quintern LE, Weitz G, Nehr Korn H, et al. Acid sphingomyelinase from human urine: purification and characterization. *Biochim Biophys Acta.* 1987;922(3):323–336. doi: 10.1016/0005-2760(87)90055-5
- Breiden B, Sandhoff K. Mechanism of secondary ganglioside and lipid accumulation in lysosomal disease. *Int J Mol Sci.* 2020;21(7):2566. doi: 10.3390/ijms21072566
- Qureshi K, Abdulmajeed ZG, Saleem S, et al. Niemann–Pick disease type A: a rare disease with a fatal outcome. *Cureus.* 2022;14(2):e21955. doi: 10.7759/cureus.21955
- Sako S, Oishi K, Ida H, Imagawa E. Allele frequency of pathogenic variants causing acid sphingomyelinase deficiency and Gaucher disease in the general Japanese population. *Hum Genome Var.* 2024;11(1):24. doi: 10.1038/s41439-024-00282-z
- 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: 10.1186/s41065-023-00272-1
- 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: 10.3390/biom14020211
11. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Гундобина О.С., и др. Ведение детей с болезнью Гоше. Современные клинические рекомендации. *Педиатрическая фармакология*. 2016;13(3):244–250. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Gundobina OS, et al. Managing children with gaucher disease: modern clinical recommendations. *Pediatric Pharmacology*. 2016;13(3):244–250]. EDN: WIOAVT
 12. Журкова Н.В., Вашакмадзе Н.Д., Сурков А.Н., и др. Болезнь Ниманна-Пика, тип А: клинический случай пациента 5 месяцев. *Вопросы современной педиатрии*. 2024;23(3):188–196. [Zhurkova NV, Vashakmadze NV, Surkov AN, et al. Niemann-Pick disease, type A: clinical case of 5 months old patient. *Current Pediatrics*. 2024;23(3):188–196]. doi: 10.15690/vsp.v23i3.2762 EDN: WMFXIF
 13. Русакова А.А., Мазанова Н.Н., Мовсисян Г.Б., и др. Клинические, биохимические и молекулярно-генетические особенности российских пациентов с болезнью Ниманна-Пика тип А, В и А/В. Результаты программы селективного скрининга. *Медицинская генетика*. 2025;24(8):14–28. [Rusakova AA, Mazanova NN, Movsisyan GB, et al. Clinical, biochemical and molecular-genetic features of selective screening of Russian patients with Niemann-Pick disease types A, B and A/B. Results of the selective screening program. *Medical genetics*. 2025;24(8):14–28]. doi: 10.25557/2073-7998.2025.08.14-28 EDN: MIFPDE
 14. Zampieri S, Filocamo M, Pianta A, et al. SMPD1 mutation update: database and comprehensive analysis of published and novel variants. *Hum Mutat*. 2016;37(2):139–147. doi: 10.1002/humu.22923
 15. Schuchman EH, Desnick RJ. Types A and B Niemann-Pick disease. *Mol Genet Metab*. 2017;120(1-2):27–33. doi: 10.1016/j.ymgme.2016.12.008

Сведения об авторах

Для корреспонденции: Русакова Анастасия Александровна, младший научный сотрудник лаборатории медицинской геномики Медико-генетического центра ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119296, Москва, Россия; nastyarus007@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0000-1193-0519>

Мазанова Наталья Николаевна, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории медицинской геномики Медико-генетического центра ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; mazanova@nczd.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3473-2897>

Пушков Александр Алексеевич, канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории медицинской геномики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; pushkovgenetika@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6648-2063>

Мовсисян Гоар Борисовна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории редких наследственных болезней у детей ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; movsisyan@nczd.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2881-4703>

Демьянов Дмитрий Сергеевич, врач-генетик лаборатории медицинской геномики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; dmitrydemianow@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4622-3010>

Жанин Илья Сергеевич, канд. мед. наук, и.о. заведующего лаборатории биоинформатики генома ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; ilya_zhanin@outlook.com; <https://orcid.org/0000-0003-1423-0379>

Лялина Анастасия Андреевна, врач-невролог ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; lialina.aa@nczd.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5657-7851>

Боклова Татьяна Алексеевна, доктор мед. наук, доцент, зав. кафедрой детских болезней ФУВ, руководитель отделения педиатрии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского; t.bokova@monikiweb.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6428-7424>

Чулкова Анна Алексеевна, эндокринолог, педиатр ГБУЗ «Кузбасская детская клиническая больница имени профессора Ю.Е. Малаховского»; any101994@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0000-8304-9325>

Савостьянов Кирилл Викторович, доктор биол. наук, начальник Медико-генетического центра, заведующий лабораторией Медицинской геномики, профессор кафедры педиатрии и общественного здоровья ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; 7443333@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4885-4171>

Information about the authors

For correspondence: Anastasia A. Rusakova, Junior Research Associate of the Laboratory of Medical Genomics, Medical Genetic Center, Scientific Center of Children's Health, 119296, Moscow, Russian Federation; nastyarus007@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0000-1193-0519>

Natalia N. Mazanova, MD, Cand. Sci. (Medicine), Researcher at the Laboratory of Medical Genomics of the Scientific Center of Children's Health; mazanova@nczd.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3473-2897>

Alexander A. Pushkov, Cand. Sci. (Biology), Leading researcher at the Laboratory of Medical Genomics of the Scientific Center of Children's Health; pushkovgenetika@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6648-2063>

Goar B. Movsisyan, MD, Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher at the Laboratory of Rare Hereditary Diseases in children of the Scientific Center of Children's Health; movsisyan@nczd.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2881-4703>

Dmitry S. Demianov, Geneticist at the Laboratory of Medical Genomics of the Scientific Center of Children's Health; dmitrydemianow@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4622-3010>

Ilya S. Zhanin, MD, Cand. Sci. (Medicine), Acting Head of the Genome Bioinformatics Laboratory of the Scientific Center of Children's Health; ilya_zhanin@outlook.com; <https://orcid.org/0000-0003-1423-0379>

Anastasiya A. Lyalina, neurologist, Department of psychoneurology and neurorehabilitation of the National Medical Research Center for Children's Health; lialina.aa@nczd.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5657-7851>

Tatyana A. Bokova, MD, Dr. Sci. (Medicine), Assistant Professor, Head of the Department of Pediatrics, M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute; Professor of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Pirogov Russian National Research Medical University; t.bokova@monikiweb.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6428-7424>

Anna A. Chulkova, Pediatrician, endocrinologist at the Kuzbass Children's Clinical Hospital named after Professor Yu.E. Malakhovskiy; any101994@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0000-8304-9325>

Kirill V. Savostyanov, Dr. Sci. (Biology), Head of the Medical and Genetic Center, Head of the Laboratory of Medical Genomics, Professor of the Department of Pediatrics and Public Health of the Scientific Center of Children's Health; 7443333@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4885-4171>