

Н.Р. Мингачева<sup>1</sup>, А.А. Камалова<sup>1, 2</sup>, Н.А. Артыкова<sup>2</sup>, Р.Ф. Рахмаева<sup>1, 2</sup>, Г.И. Сагеева<sup>2</sup><sup>1</sup> Казанский ГМУ, Казань, Российская Федерация<sup>2</sup> ДРКБ Минздрава Республики Татарстан, Казань, Российская Федерация

# Случай перинатальной формы болезни Ниманна – Пика С на фоне патогенетической off-label-терапии

**Автор, ответственный за переписку:**

Мингачева Наиля Радиковна, ординатор первого года обучения кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

**Адрес:** 420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49, **e-mail:** nelya-min@yandex.ru

**Обоснование.** Болезнь Ниманна – Пика С — мультисистемное орфанное заболевание, обусловленное мутациями в генах *NPC1* и *NPC2* и характеризующееся клиническим полиморфизмом. Сложности ведения таких больных заключаются в постановке диагноза и проведении дифференциально-диагностического поиска с другими состояниями с синдромом холестаза, а также инициации субстрат-редуцирующей терапии у детей раннего возраста.

**Описание клинического случая.** Ранее был описан клинический случай болезни Ниманна – Пика, тип С с манифестацией заболевания в младенческом возрасте и назначением патогенетической терапии off-label. В статье представлены результаты динамического наблюдения за ребенком на данной терапии, ее эффективность и безопасность. Ведущими в клинической картине заболевания стали синдромы холестаза, цитолиза, гепатоспленомегалия, а также задержка психомоторного развития. Проводился обширный дифференциально-диагностический поиск с исключением таких заболеваний, как токсический, вирусные гепатиты, дефицит альфа-1-антитрипсина, аутоиммунные заболевания печени, аминокислотопатии, синдром Алажилия. Генетическое тестирование на панель «Холестазы» выявило мутацию в гене *NPC1*. Биохимическая диагностика показала увеличение концентрации лизосфингомиелина-509 и повышенную активность хитотриозидазы в сухих пятнах крови. При секвенировании гена *NPC1* по Сенгеру у ребенка обнаружена нуклеотидная замена *chr18:21131617G>A* в гомозиготном состоянии. В 9 мес по решению врачебной комиссии ребенку была назначена патогенетическая терапия, эффективность которой подтверждалась клинико-лабораторным купированием синдрома холестаза, положительной динамикой неврологических проявлений, кроме того, препарат удовлетворительно переносится пациентом, несмотря на сохранение изолированного повышения уровня аспартатаминотрансферазы. **Заключение.** Представленный клинический случай подтверждает необходимость тщательного дифференциально-диагностического поиска с включением широкого спектра заболеваний с ведущим синдромом холестаза для своевременного выявления пациентов грудного возраста с болезнью Ниманна – Пика, тип С, а также значимость и эффективность раннего назначения патогенетической терапии.

**Ключевые слова:** дети, болезнь Ниманна – Пика С, перинатальная форма, холестаз, миглустат

**Для цитирования:** Мингачева Н.Р., Камалова А.А., Артыкова Н.А., Рахмаева Р.Ф., Сагеева Г.И. Случай перинатальной формы болезни Ниманна – Пика С на фоне патогенетической off-label-терапии. *Педиатрическая фармакология*. 2024;21(2):126–130. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i2.2746>

## ОБОСНОВАНИЕ

Болезнь Ниманна – Пика С — мультисистемное орфанное заболевание, обусловленное мутациями в генах *NPC1* и *NPC2*, ведущими к нарушению внутриклеточного транспорта липидов. Характеризуется клиническим полиморфизмом. Сложности заключаются в установлении диагноза и проведении дифференциального поиска с другими состояниями, проявляющимися синдромом холестаза, а также в инициации субстрат-редуцирующей терапии у детей раннего возраста.

Целью описания клинического случая является анализ течения, диагностики и методов лечения перинатальной формы болезни Ниманна – Пика, тип С на примере клинического наблюдения. Ранее авторами был описан клинический случай болезни Ниманна – Пика, тип С с манифестацией заболевания в младенческом возрасте и назначением патогенетической терапии off-label [1]. В статье представлены результаты динамического наблюдения за ребенком на данной терапии, ее эффективность и безопасность.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

### О пациенте

Мальчик, 3 мес, поступил на обследование и лечение в педиатрическое отделение детского стационара третьего уровня.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок рожден в кровнородственном браке (мать и отец ребенка — двоюродные брат и сестра).

### Анамнез заболевания

В 1-е сут — иктеричность кожи, гипербилирубинемия. На 10-е сут — повышение аспартатаминотрансферазы (АСТ). При госпитализации на 18-е сут — жалобы на дефицит массы тела, гипотонию, желтушность кожи, склер, сыпь, вздутый живот. Лабораторно — синдромы цитолиза, холестаза, повышение С-реактивного белка, пациент переведен в отделение патологии новорожденных. Для дальнейшего обследования и лечения в возрасте 1 мес — перевод в педиатрическое отделение, где при поступлении отмечаются синдром мышечной дистонии, гипорефлексия, вздутие живота и гепатоспленомегалия.

мегалия. Синдромы цитолиза и холестаза сохраняются. Была обнаружена ДНК цитомегаловируса методом ПЦР. На фоне этиотропной терапии (ганацикловир, цефотаксим/сульбактам, нормальный иммуноглобулин человека, дексаметазон) состояние ребенка не улучшилось, лабораторные данные указывали на течение токсического гепатита.

### Физикальная диагностика

Состояние ребенка тяжелое за счет синдрома холестаза. Отмечались задержка физического развития, иктеричность кожных покровов с зеленоватым оттенком, мышечная дистония, гипорефлексия, вздутие живота и гепатоспленомегалия, на коже нижних конечностей — ксантомы (рис. 1).

### Предварительный диагноз

Затяжная желтуха за счет прямого билирубина в комбинации с гепатоспленомегалией и неврологическими нарушениями продиктовали необходимость расчета индекса вероятности диагноза болезни Ниманна – Пика, тип С, по которому при результате 6 баллов и более нужно проводить уточняющую диагностику [2–4]. Результат у пациента составил 10 баллов.

### Диагностические процедуры

Выполнено генетическое исследование 52 генов — панель «Холестазы». Выявлены изменения нуклеотидной последовательности в экзоне 10 гена *NPC1*. Обнаружено увеличение лизосфингомиелина-509 методом tandemной масс-спектрометрии. По данным секвенирования гена *NPC1* по Сенгеру обнаружена нуклеотидная замена *chr18:21131617G>A*: у родителей ребенка — в гетерозиготном состоянии, у ребенка — в гомозиготном



Рис. 1. Пациент N.: ксантомы на коже нижней конечности

Fig. 1. Patient N.: xanthomas on the skin of the lower extremity

состоянии. Диагноз болезни Ниманна – Пика, тип С подтвержден.

### Клинический диагноз

Основной диагноз: «Болезнь Ниманна – Пика, тип С, обусловленная мутацией *chr18:21131617G>A* в гомозиготном состоянии». Сопутствующий диагноз: «Хронический холестатический гепатит низкой степени активности, хроническая умеренная белково-энергетическая недостаточность (БЭН) за счет дефицита массы тела и задержки роста».

### Дифференциальная диагностика

Во время пребывания ребенка в педиатрическом отделении проводилась дифференциальная диагностика со следующими заболеваниями: дефицит альфа-1-антитрипсина ( $\alpha$ 1-антитрипсин — 1,6 г/л), аутоиммунные

Nailya R. Mingacheva<sup>1</sup>, Aelita A. Kamalova<sup>1, 2</sup>, Nargis A. Artykova<sup>2</sup>, Razilya F. Rakhmaeva<sup>1, 2</sup>, Gulnara I. Sageeva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

<sup>2</sup> Republican Children's Clinical Hospital of the Ministry of Public Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russian Federation

## Case report of the perinatal form of Nieman-Pick disease type C against the backdrop of pathogenetic off-label therapy

**Background.** Niemann–Pick disease type C is a multisystem orphan disease caused by mutations in the *NPC1* and *NPC2* genes and characterized by clinical polymorphism. The difficulties of managing such patients lie in the diagnosis and differential diagnostic search with other conditions with cholestasis, as well as the initiation of substrate-reducing therapy in young children.

**Case report.** Previously, a case report of Niemann–Pick disease type C, with the manifestation of the disease in infancy and the appointment of off-label pathogenetic therapy was described. The article presents the results of dynamic monitoring of the child on this therapy, its effectiveness and safety. The leading syndromes in the clinical presentation of the disease were cholestasis, cytolysis, hepatosplenomegaly, as well as psychomotor retardation. An extensive differential diagnostic search was conducted with the exception of diseases such as toxic, viral hepatitis, alpha-1-antitrypsin deficiency, autoimmune liver diseases, aminoacidopathy, Alagille syndrome. Genetic testing on the “Cholestasis” panel revealed a mutation in the *NPC1* gene. Biochemical diagnostics showed an increase in the concentration of lysosphingomyelin-509 and increased activity of chitotriosidase in dry blood spots. When sequencing the *NPC1* gene by Sanger, the nucleotide substitution *chr18:21131617G>A* in the homozygous state was detected in the child. At 9 months, by the decision of the medical board, the child was prescribed pathogenetic therapy, the effectiveness of which was confirmed by clinical and laboratory relief of cholestasis, positive dynamics of neurological manifestations, in addition, the drug is satisfactorily tolerated by the patient, despite the preservation of an isolated increase in the level of aspartate aminotransferase. **Conclusion.** The presented case report confirms the need for a thorough differential diagnostic search with the inclusion of a wide range of diseases with the leading cholestasis for the timely detection of infants with Niemann–Pick disease type C, as well as the importance and effectiveness of early administration of pathogenetic therapy.

**Key words:** children, Niemann–Pick disease type C, perinatal form, cholestasis, miglustat

**For citation:** Mingacheva Nailya R., Kamalova Aelita A., Artykova Nargis A., Rakhmaeva Razilya F., Sageeva Gulnara I. Case report of the perinatal form of Nieman-Pick disease type C against the backdrop of pathogenetic off-label therapy. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2024;21(2):126–130. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i2.2746>

заболевания печени (антинуклеарный фактор (АНФ) — < 160), аминоацидопатии (по результатам исследования крови методом tandemной масс-спектрометрии гиперацидопатии не выявлены), вирусные гепатиты (HBV-DNA, HCV-RNA не обнаружены, цитомегаловирусная инфекция), синдром Алажиля (передние среды глаза прозрачные, рентгенологический «симптом бабочки» не выявлен).

### Медицинские вмешательства

В первые 1,5 мес жизни в связи с повышенными маркерами воспаления в крови (уровень С-реактивного белка — до 17,6 мг/дл, СОЭ — до 22 мм/ч) ребенок получил несколько курсов антибактериальной и противогрибковой терапии (ампициллин/сульбактам, амоксициллин/клавулановая кислота, флуконазол, цефотаксим/сульбактам), на фоне которых отмечалось снижение показателей крови, отражающих воспалительный процесс в организме, однако синдромы холестаза и цитолиза сохранялись.

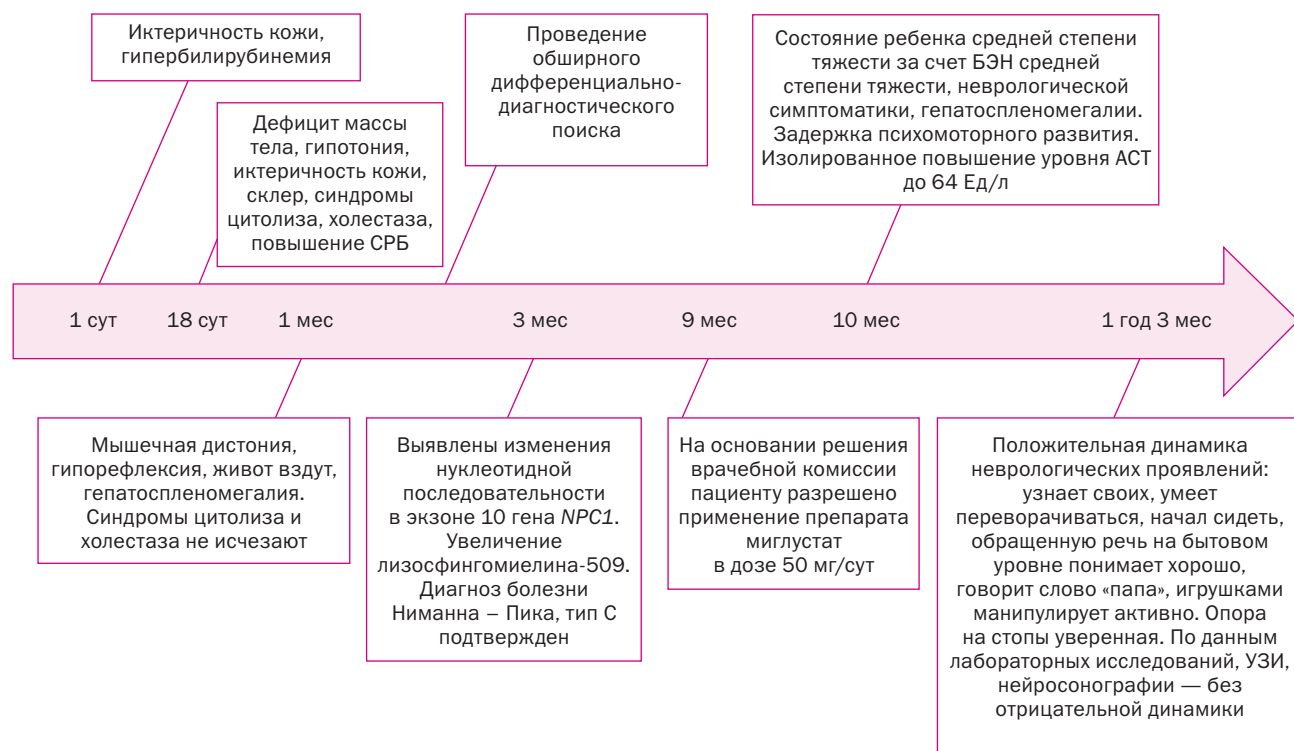
Наряду с антибактериальной терапией ввиду обнаружения ДНК цитомегаловируса в крови методом ПЦР ребенок был проконсультирован врачом-инфекционистом, была проведена терапия ганцикловиром, нормальным иммуноглобулином человека. На фоне проводимой терапии усугубились синдромы цитолиза и холестаза (прямой билирубин — 112,9 мкмоль/л, общий билирубин — 132,7 мкмоль/л, АЛТ — 559 Ед/л, АСТ — 711 Ед/л), наблюдалась гипопроотеинемия (общий белок — 54,5 г/л), что было расценено как течение токсического гепатита, при ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости выявлена свободная жидкость. Асцитический синдром консервативно не купировался, был проведен лапароцентез.

Были отменены все гепатотоксичные (антибактериальные, противогрибковые, противовирусные) препараты и проведена телемедицинская консультация с Федеральным центром НМИЦ трансплантологии им. акад. В.И. Шумакова — показаний к трансплантации не выявлено, рекомендовано динамическое наблюдение.

### Динамика и исходы

Симптоматическое лечение было продолжено, на фоне отсутствия прогрессирования синдромов цитолиза, холестаза, купирования асцита была рассмотрена возможность проведения ребенку субстрат-редуцирующей терапии. На основании решения врачебной комиссии было принято решение о назначении пациенту препарата миглустат в дозе 50 мг/сут начиная с возраста 9 мес.

В 10 мес пациент поступил в педиатрическое отделение для оценки динамики на фоне проводимой терапии. Состояние ребенка на момент поступления — средней степени тяжести за счет умеренной БЭН, неврологической симптоматики, гепатоспленомегалии в рамках заболевания. На осмотр реагирует положительно, улыбается, взгляд фиксирует, за предметами следит, лепечет, мышечная гипотония, голову удерживает, игрушки захватывает, удерживает. Самостоятельно не сидит, опора на стопы слабая. Лабораторно: изолированное повышение уровня АСТ до 64 Ед/л. УЗИ: гепатоспленомегалия. Магнитно-резонансная томография головного мозга: признаки нарушения миелинизации белого вещества, корковая атрофия полушарий головного мозга с заместительной наружной гидроцефалией, аплазия валика мозолистого тела. Электроэнцефалография: эпилептиформная активность не зарегистрирована.



**Рис. 2.** Пациент N.: хронология течения болезни, ключевые события и прогноз

Примечание. СРБ — С-реактивный белок; БЭН — белково-энергетическая недостаточность; АСТ — аспартатаминотрансфераза; УЗИ — ультразвуковое исследование.

**Fig. 2.** Patient N.: chronology of the clinical course, key events and prognosis

Note. CRP (СРБ) — C-reactive protein; PEM (БЭН) — protein-energy malnutrition; ATT (АСТ) — aspartate aminotransferase; US (УЗИ) — ultrasound.

В возрасте 1 года 3 мес снова поступает в клинику для контрольного обследования, через 6 мес от начала патогенетической терапии. Отмечается положительная динамика неврологических проявлений: узнает своих, умеет переворачиваться, начал сидеть, обращенную речь на бытовом уровне понимает хорошо, говорит слово «папа», игрушками манипулирует активно. Опора на стопы уверенная. По данным лабораторных исследований — изолированное повышение АСТ до 68,7 Ед/л, УЗИ — сохраняется гепатоспленомегалия, результаты нейросонографии соответствуют возрастной норме, без отрицательной динамики.

### Прогноз

Несмотря на то, что, по литературным данным [5], видимый клинический эффект наблюдается через 6–12 мес от начала патогенетической терапии, у пациента уже через месяц после начала лечения купировался синдром холестаза, а через 6 мес наблюдалась положительная неврологическая динамика, что позволяет и впредь надеяться на эффективность лечения.

### Временная шкала

Хронология течения болезни пациента, ее ключевые события и прогноз представлены на рис. 2.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный случай демонстрирует сложность постановки диагноза болезни Ниманна – Пика С при манифестации заболевания в младенческом возрасте. По жизненным показаниям пациенту была назначена субстрат-редуцирующая терапия препаратом миглустат. Согласно литературным данным, у младенцев стабилизация или улучшение состояния на фоне терапии в течение не менее одного года наблюдаются лишь у трети детей [6]. У пациента на фоне назначенного лечения через месяц клинически было отмечено уменьшение висцеральных проявлений, а через 6 мес — положительная динамика со стороны неврологических симптомов, что может говорить не только об удовлетворительной переносимости препарата пациентом, но и об эффективности патогенетической терапии.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует необходимость раннего тщательного дифференциально-диагностического поиска причин синдрома холестаза у младенцев с целью своевременного выявления болезни Ниманна – Пика, тип С, для назначения патогенетической off-label терапии.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Рахмаева Р.Ф., Сажеева Г.И., Артыкова Н.А. и др. Перинатальная форма болезни Ниманна–Пика тип С на фоне субстрат-редуцирующей терапии // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2023. — Т. 68. — № 5. — С. 73–77. — doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2023-68-5-73-77> [Rakhmaeva RF, Sageeva GI, Artykova NA, et al. Perinatal form of Niemann–Pick disease type C on the background of substrate-reducing therapy. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2023;68(5):73–77. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2023-68-5-73-77>]
2. Болезнь Ниманна–Пика тип С: клинические рекомендации / Ассоциация медицинских генетиков, Союз педиатров России. — 2019. — 59 с. [*Bolezni' Nimanna–Pika tip C: Clinical guidelines*. Association of Medical Geneticists, Union of Pediatricians of Russia. 2019. 59 p. (In Russ).] Доступно по: [### ВКЛАД АВТОРОВ](https://www.pediatr-</a></li></ol></div><div data-bbox=)

Н.Р. Мингачева — обзор научных публикаций по теме статьи, участие в написании текста статьи, участие в редактировании рукописи и утверждении окончательного варианта статьи для публикации.

А.А. Камалова — концепция работы, участие в написании текста рукописи, сбор и анализ клинических, литературных данных, редактирование рукописи.

Н.А. Артыкова — сбор и анализ клинических данных.

Р.Ф. Рахмаева — поисково-аналитическая работа, участие в сборе дополнительных материалов, участие в написании текста рукописи.

Г.И. Сажеева — сбор и анализ клинических данных, участие в написании текста рукописи.

### AUTHORS' CONTRIBUTION

Nailya R. Mingacheva — review of scientific publications, writing, editing, approving the final version of the article for publication.

Aelita A. Kamalova — the concept of the work, writing, editing, collection and analysis of clinical and literary data.

Nargis A. Artykova — collection and analysis of clinical data.

Razilya F. Rakhmaeva — collection and analysing, collection of additional materials, writing.

Gulnara I. Sageeva — collection and analysis of clinical data, writing.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

### FINANCING SOURCE

Not specified.

### РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

### DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

### ORCID

Н.Р. Мингачева

<https://orcid.org/0009-0001-1960-2437>

А.А. Камалова

<https://orcid.org/0000-0002-2957-680X>

Н.А. Артыкова

<https://orcid.org/0009-0003-3109-445X>

Р.Ф. Рахмаева

<https://orcid.org/0000-0001-6107-2233>

Г.И. Сажеева

<https://orcid.org/0000-0003-2856-5129>

[russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/%D0%9D%D0%9F%D0%A1%D0%9A%D0%A0%202020.pdf](https://russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/%D0%9D%D0%9F%D0%A1%D0%9A%D0%A0%202020.pdf). Ссылка активна на 01.04.2024.

3. Patterson M. Niemann–Pick Disease Type C. *GeneReviews® [Internet]*. Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., eds. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2000. pp. 1–24.

4. Детярева А.В., Михайлова С.В., Захарова Е.Ю. и др. Неонатальный холестаз — одно из ранних проявлений болезни Ниманна–Пика тип С // *Педиатрия*. — 2017. — Т. 96. — № 1. — С. 164–170. [Degtyareva AV, Mihaylova SV, Zaharova EYu, et al. Neonatal cholestasis — one of the earliest manifestations of Niemann–Pick disease type C. *Pediatriya*. 2017;96(1):164–170. (In Russ).]

5. Héron B, Valayannopoulos V, Baruteau J, et al. Miglustat therapy in the French cohort of paediatric patients with Niemann–Pick dis-

ease type C. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:36. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-015-0284-z>

6. Селивёрстов Ю.А. Эффективность применения Миглустата у пациентов с болезнью Ниманна–Пика типа С (обзор лите-

ратуры) // *Нервные болезни.* — 2016. — № 4. — С. 21–26. [Seliverstov YuA. A Review of Miglustat Efficacy in Treatment of Niemann–Pick Disease Type C. *Diseases of Nervous System.* 2016;(4):21–26. (In Russ).]

Статья поступила: 29.01.2024, принята к печати: 16.04.2024

The article was submitted 29.01.2024, accepted for publication 16.04.2024

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

**Мингачева Наиля Радиковна** [*Nailya R. Mingacheva*, MD]; **адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49  
[**address:** 49, Butlerova Str., Kazan, 420012, Russian Federation]; **телефон:** +7 (960) 371-21-59;  
**e-mail:** nelya-min@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 5398-3636

**Камалова Аэлиа Асхатовна**, д.м.н. [*Aelita A. Kamalova*, MD, PhD]; **e-mail:** aelitakamalova@gmail.com;  
**eLibrary SPIN:** 3922-1391

**Артыкова Наргис Анваровна** [*Nargis A. Artykova*, MD]; **e-mail:** aanargis@mail.ru

**Рахмаева Разиля Фоатовна**, к.м.н. [*Razilya F. Rakhmaeva*, MD, PhD]; **e-mail:** r.rakhmaeva@mail.ru;  
**eLibrary SPIN:** 3599-8102

**Сегеева Гульнара Ильдаровна** [*Gulnara I. Sageeva*, MD]; **e-mail:** gulnara27@list.ru