

## БОЛЕЗНЬ НИМАННА – ПИКА У РЕБЕНКА С ВРОЖДЕННОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

© Е.В. Бем<sup>1</sup>, Л.А. Федорова<sup>1</sup>, М.Ю. Сайкова<sup>2</sup>, О.Г. Реуцкая<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург;

<sup>2</sup> Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская городская больница № 17 Святителя Николая Чудотворца», Санкт-Петербург

Для цитирования: Бем Е.В., Федорова Л.А., Сайкова М.Ю., Реуцкая О.Г. Болезнь Ниманна – Пика у ребенка с врожденной цитомегаловирусной инфекцией // Педиатр. – 2020. – Т. 11. – № 5. – С. 67–72. <https://doi.org/10.17816/PED11567-72>

Поступила: 11.09.2020

Одобрена: 08.10.2020

Принята к печати: 23.10.2020

В настоящей публикации мы представляем собственное клиническое наблюдение, демонстрирующее раннюю постановку диагноза болезни Ниманна – Пика типа С (НПС) ребенку с врожденной цитомегаловирусной инфекцией. Болезнь Ниманна – Пика – это редкое орфанное наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, которое относится к лизосомным болезням накопления. Выделяют 4 клинических фенотипа болезни Ниманна – Пика (А, В, С, D), среди которых типы А и В связаны с мутацией гена лизосомальной сфингомиелиназы (*SMPD1*), а типы С и D – с мутациями в гене *NPC1* или *NPC2*, отвечающем за внутриклеточную транспортировку холестерина и липидов. Заболевание как одна из форм гликофинголипидозов, сопровождается прогрессирующими дегенеративными процессами в органах-мишенях. Частота заболевания НПС составляет приблизительно 1 случай на 100 000 живорожденных детей. В периоде новорожденности НПС может протекать под масками других наследственных или приобретенных заболеваний, а иногда и сочетаться с ними. В частности, врожденная цитомегаловирусная инфекция имеет схожие с НПС органы-мишени для повреждения: печень, селезенку, центральную нервную систему. Мультисистемность клинических проявлений требует проведения дифференциального диагноза и уточнения его как можно в более раннем возрасте. Полиморфизм клинических проявлений и отсутствие диагностических тестов для массового скрининга обуславливает сложность диагностики заболевания. В приведенном клиническом случае диагноз НПС у ребенка с врожденной цитомегаловирусной инфекцией был установлен с помощью ДНК-диагностики мутаций гена *NPC1* в возрасте двух с половиной месяцев жизни, что позволило определить дальнейшую тактику ведения и диспансеризации.

**Ключевые слова:** болезнь Ниманна – Пика; врожденная цитомегаловирусная инфекция; лизосомная болезнь накопления; новорожденный; холестаз; гепатоспленомегалия.

## NIEMANN–PICK DISEASE IN A CHILD WITH CONGENITAL CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

© E.V. Bem<sup>1</sup>, L.A. Fedorova<sup>1</sup>, M.Yu. Sajkova<sup>2</sup>, O.G. Reutskaia<sup>2</sup>

<sup>1</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> St. Petersburg City Children's Hospital No. 17, Saint Petersburg, Russia

For citation: Bem EV, Fedorova LA, Sajkova MYu, Reutskaia OG. Niemann–Pick disease in a child with congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11(5):67-72. <https://doi.org/10.17816/PED11567-72>

Received: 11.09.2020

Revised: 08.10.2020

Accepted: 23.10.2020

In this publication, we present own clinical observation demonstrating the early diagnosis of Niemann–Pick disease, type C (NPC) in a child with congenital cytomegalovirus infection (cCMV). Niemann–Pick disease is a rare orphan inherited disease with an autosomal recessive type of inheritance that belongs to lysosomal accumulation diseases. There are 4 clinical phenotypes of Niemann–Pick disease (A, B, C, D), among which types A and B are associated with a mutation of the lysosomal sphingomyelinase (*SMPD1*) gene, and types C and D are associated with mutations in the *NPC1* or *NPC2* genes responsible for intracellular transport of cholesterol and lipids. The disease is a form of glycosphingolipidosis, which is accompanied by progressive degenerative processes in the target organs. The incidence of NPC is approximately 1 case per 100,000 live births. During the newborn period, NPC may occur under the guise of the other inherited or acquired diseases, and sometimes be combined with them. In particular, the manifest form of neonatal cytomegalovirus infection has similar target organs for damage to the NPC: the liver, the spleen, and the Central nervous system. The multi-system nature of clinical manifestations requires a differential diagnosis and clarification as early as possible. The polymorphism of clinical manifestations and the lack of diagnostic tests for mass screening make it difficult to diagnose the disease. In the given clinical case, the diagnosis of NPC in a child with congenital cytomegalovirus

infection was established using DNA diagnostics of *NPC1* gene mutation at the age of 2.5 months of life, which allowed determining the long-term management and medical observation.

**Keywords:** Niemann–Pick disease; congenital cytomegalovirus infection; lysosomal storage disease accumulation; neonate; cholestasis; hepatosplenomegaly.

## ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Ниманна–Пика — это редкое орфанное наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, которое относится к лизосомным болезням накопления. Выделяют 4 клинических фенотипа болезни Ниманна–Пика (А, В, С, D), среди которых типы А и В связаны с мутацией гена лизосомальной сфингомиелиназы (*SMPD1*) [5], а типы С и D — с мутациями в гене *NPC1* или *NPC2*, отвечающем за внутриклеточную транспортировку холестерина и липидов. В патогенезе болезни Ниманна–Пика типа С (НПС) ключевая роль принадлежит накоплению неэстерифицированного холестерина, гликофинголипидов, сфингозина и сфингомиелина преимущественно в центральной нервной системе (ЦНС), а также в костном мозге, в лимфатических узлах, печени и селезенке. Заболевание как одна из форм гликофинголипидозов сопровождается прогрессирующими дегенеративными процессами в органах-мишенях.

Частота заболевания НПС составляет приблизительно 1 случай на 100 000 живорожденных детей. Это заболевание является панэтническим [6].

Частота мутаций гена *NPC1* обуславливает 95 % случаев НПС, и в 5 % — принадлежит мутациям в гене *NPC2*. Для реализации болезни у ребенка оба родителя должны быть носителями мутантных аллелей, при этом риск рождения больного ребенка составляет 25 %. НПС рассматривается как второе по частоте встречаемости генетическое заболевание, вызывающее болезнь печени у младенцев после  $\alpha 1$ -антитрипсин-дефицита [8]. Дебют НПС может произойти в любом возрасте, но наиболее тяжелые клинические проявления и неблагоприятный прогноз связаны с манифестацией заболевания в неонатальном периоде. В зависимости от срока манифестации болезни выделяют следующие формы: перинатальную, раннюю и позднюю младенческую, юношескую и взрослую. Характерен полиморфизм заболевания в зависимости от времени начала и мультисистемности клинических проявлений: висцеральные, неврологические и психиатрические симптомы могут встречаться как изолированно, так и сочетано. Широкий диапазон возраста манифестации часто приводит к задержке постановки диагноза (в среднем на 5–6 лет), а иногда диагноз НПС не

устанавливается совсем [6]. В Российской Федерации диагностика болезни Ниманна–Пика типа С стала осуществляться с 2008 г. На начало 2013 г. диагностировано всего 11 случаев заболевания, в том числе у 10 детей от 3 до 18 лет и у одного взрослого (26 лет) [3].

Предполагается, что частота встречаемости синдрома значительно выше, и столь низкая диагностика обусловлена разнородностью и вариабельностью клинических проявлений, а также сложностью лабораторной диагностики и недостаточной осведомленностью практических врачей об орфанных заболеваниях [14].

Существенное значение имеет возраст ребенка, в котором был диагностирован синдром НПС, поскольку своевременно назначенная заместительная ферментная терапия позволяет снизить тяжесть неврологических осложнений и улучшить прогноз. В качестве медикаментозного лечения НПС используется препарат «Миглустат», который конкурентно ингибирует фермент глюкозилцерамидсинтазу и назначается при манифестации неврологических симптомов [5, 8, 10, 11].

Заболевание НПС дебютирует в неонатальном и раннем младенческом периодах висцеральным синдромом. Наиболее ранним клиническим проявлением, независимо от клинической формы заболевания, является синдром холестаза, но может отмечаться изолированная спленомегалия или гепатоспленомегалия. Считается патогномичным сочетание холестаза со значительной степенью выраженности спленомегалии без признаков портальной гипертензии. В большинстве случаев признаки холестаза самопроизвольно разрешаются к 6–8-му месяцу жизни, при этом увеличение печени и селезенки сохраняется длительное время [3].

В редких случаях уже во внутриутробном периоде развивается тяжелое поражение печени с формированием водянки плода [2, 5, 7, 9, 11, 16]. В 10 % случаев при ранней манифестации НПС наблюдается молниеносное течение с развитием печеночной недостаточности и летальным исходом в течение первого года жизни [6, 10, 16]. У детей первого года жизни с НПС возможно развитие и патологии легких (инфильтраты в легких пенистыми клетками).

При перинатальной форме развиваются неврологические нарушения, которые на первом году

жизни проявляются мышечной гипотонией и задержкой психомоторного развития. Неврологические симптомы в более старшем детском возрасте проявляются в виде прогрессирующих мозжечковых расстройств, глазодвигательных расстройств по типу саккадических движений и вертикального паралича зрения, утраты ранее приобретенных навыков и знаний. В отдаленном периоде характерны психиатрические нарушения в виде задержки психического развития, органического психоза, снижения когнитивных функций [1, 3, 6, 8, 10, 12].

При сборе анамнеза у пациентов с дебютом заболевания в более позднем возрасте оказалось, что в неонатальном периоде у них отмечались признаки холестаза и/или длительно сохраняющаяся гепатоспленомегалия (45–65 % больных). На эти симптомы не было обращено должного внимания, дети своевременно не были обследованы на обменные нарушения.

Таким образом, НПС должен быть заподозрен у всех младенцев с холестазом, особенно при наличии длительно сохраняющейся спленомегалии. Электронная микроскопия и анализ липидов образца биоптата печени может подтвердить этот диагноз [6, 8].

Неспецифичность и многообразие симптомов НПС приводит к необходимости проведения дифференцированного диагноза с целым рядом заболеваний неонатального периода, включая внутриутробные инфекции, другие наследственные болезни обмена (галактоземия, недостаточность  $\alpha$ 1-антитрипсина, болезнь Гоше и др.), внутрипеченочный холестаз и атрезию желчевыводящих путей.

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) — широко распространенная оппортунистическая инфекция, которой инфицировано примерно 50 % взрослого населения в развитых странах, в развивающихся странах количество инфицированных достигает 85–90 %. В Российской Федерации частота серопозитивности женщин детородного возраста составляет от 50 до 80 % [4]. Частота врожденной ЦМВИ составляет 7 на 1000 живорожденных детей [15]. Таким образом, 0,5–2,0 % новорожденных будут инфицированы цитомегаловирусной инфекцией, но клинические проявления в периоде новорожденности отмечаются у 5–10 % инфицированных детей. Клиническая картина манифестной формы врожденной ЦМВИ включает поражение печени, желудочно-кишечного тракта, костного мозга, нервной системы и проявляется гепатоспленомегалией, гепатитом, геморрагическим синдромом, менингоэнцефалитом, хориоретинитом [13]. Полиморфизм клинических

проявлений и схожая клиническая картина, как при врожденной цитомегаловирусной инфекции, так и при наследственных нарушениях обмена веществ, диктует необходимость проведения дифференциального диагноза, но и не исключает сочетания этих заболеваний у одного и того же ребенка.

Основными методами подтверждения диагноза НПС служат молекулярно-генетические тесты и определение уровня активности сфингомиелиназы в культуре клеток кожных фибробластов и лейкоцитах, которые позволяют определить степень накопления неэстерифицированного холестерина в лизосомах. Несмотря на разработанные тест-системы, надежных и простых диагностических способов до сих пор не существует, в ряде случаев для установления диагноза необходимо проведение полного секвенирования генов *NPC1* и *NPC2*, достаточно трудоемкой, длительной и дорогостоящей процедуры [2, 6, 8, 9, 12, 14, 16].

Таким образом, болезнь Ниманна–Пика типа С можно считать генетически орфанным прогрессирующим заболеванием, характеризующимся многообразием клинических симптомов и различным возрастом манифестации. Необходимо помнить, что НПС в раннем детском возрасте дебютирует висцеральными проявлениями, неврологические симптомы появляются значительно позже. Если у ребенка в периоде новорожденности или раннем младенческом периоде сохраняются явления холестаза и выраженная гепатоспленомегалия (без развития портальной гипертензии), необходимо проведение диагностических тестов для исключения болезни НПС.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

На базе СПбГБУЗ «Детская городская больница № 17 Святителя Николая Чудотворца» была обследована и получала лечение доношенная девочка, которая родилась на 39-й неделе гестации с массой тела 2500 г, длиной 49 см, с оценкой по шкале Апгар 7/8 баллов. Родители азербайджанцы, по 26 лет, брак близкородственный. Контакт с родителями был затруднен из-за языкового барьера. Первый ребенок в семье умер в возрасте 4 лет, предположительно от заболевания печени. Ребенок родился от второй беременности, протекавшей на фоне гестационной артериальной гипертензии. После рождения состояние девочки расценивалось как удовлетворительное, она находилась на совместном пребывании с матерью. При плановом лабораторном обследовании в родильном доме были выявлены лейкоцитоз ( $23,3 \cdot 10^9/\text{л}$ ) и повышение СРБ (29–32 мг/л), в связи с чем ребенку была назначена антибактериальная терапия (ампициллин

и гентамицин), и девочка была переведена на 5-е сутки жизни в больницу. При поступлении в отделение патологии новорожденных состояние девочки расценивалось как среднетяжелое за счет неврологической симптоматики (синдром угнетения ЦНС), морфофункциональной незрелости, течения инфекционного процесса (СРБ до 157 мг/л). На фоне субиктеричности кожных покровов и склер отмечалось вздутие живота с расширенной венозной сетью на передней брюшной стенке, гепатоспленомегалия (нижний край печени увеличен до 4 см ниже края реберной дуги, селезенка — до 3 см). Уровень общего билирубина на 5-е сутки жизни составил 179 мкмоль/л, прямая фракция билирубина — 120 мкмоль/л. По совокупности клинических и лабораторных данных был поставлен диагноз: «Внутриамниотическая инфекция с поражением ЦНС и печени».

На основании наличия синдрома угнетения ЦНС у доношенного ребенка, родившегося в удовлетворительном состоянии, и признаков системной воспалительной реакции в крови к 10-му дню жизни было показано проведение люмбальной пункции. В цереброспинальной жидкости выявлены цитоз 157/3 и протеинорахия 1,7 г/л, что позволило диагностировать менингоэнцефалит, была проведена смена антибактериальной терапии на ванкомицин. На фоне лечения в клинической картине отмечалось улучшение неврологической симптоматики. Ликвор санировался к 17-м суткам жизни.

В неврологическом статусе сохранялась умеренно выраженная мышечная гипотония, рефлексы новорожденных вызывались в полном объеме; к 2-м месяцам жизни сформировался выпрямляющий лабиринтно-установочный рефлекс на голову, наблюдались отчетливые зрительные и слуховые реакции, появилась ответная улыбка.

Для исключения внутриутробной инфекции на 10-е сутки жизни проведено обследование методом иммуноферментного анализа (ИФА) на токсоплазмоз, вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов и ЦМВ. По результатам анализов выявлены положительные тесты IgG к вирусу простого герпеса 1-го и 2-го типов и ЦМВ. IgM к указанным инфекциям не были выявлены. Повторно осуществлен забор анализов крови ребенку в возрасте 37 дней, который выявил наличие IgM к ЦМВ, а методом полимеразной цепной реакции в двух локусах (кровь и моча) была подтверждена ЦМВИ. В эти же сроки обследована мать ребенка на TORCH-инфекции методом ИФА, выявлено наличие антител к IgM и IgG, ЦМВ. Учитывая клинко-лабораторные данные, девочке был поставлен диагноз врожденной цитомегаловирусной инфекции, в манифестной форме, с поражением ЦНС (менингоэнцефалит), печени (холестаз), селезенки. Ребенок получил курс Цимевена (ганцикловир) в дозах 6 мг/кг № 14 и нецитотекта 2 мл/кг № 3, внутривенно.

При купировании воспалительных изменений и улучшении неврологической симптоматики к возрасту 1,5 мес. обращало внимание сохранение субиктеричности кожных покровов с зеленоватым оттенком, прогрессирование гепатоспленомегалии (нижний край печени выступал ниже края реберной дуги на 9 см, селезенки — на 5 см), сохраняющаяся гипербилирубинемия с преобладанием прямой фракции билирубина (более 50 % от общего билирубина), повышение уровня аспаратаминотрансферазы, умеренное повышение гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) (см. таблицу). Ахолии стула не отмечалось.

По данным УЗИ органов брюшной полости на 9-е сутки жизни были выявлены реактивные изменения печени, гепатоспленомегалия. В динамике — на 38-е сутки жизни отмечалось нарастание

Данные показателей функции печени у пациента Н.  
Data of liver function tests of the patient N.

День жизни / Day of life	Общий билирубин, мкмоль/л / Total bilirubin, mcmol/l	Прямой билирубин, мкмоль/л / Direct bilirubin, mcmol/l	АЛТ, ЕД/л / ALT, U/l	АСТ, ЕД/л / AST, U/l	ЩФ, ЕД/л / Alkaline Phosphatase, U/l	ГГТ, ЕД/л (референтные значения 0–151) / GGT, U/l (reference values 0–151)
5-й	179	120	20	80	–	–
7-й	137	87,5	33	138	1435	–
28-й	134	95	20	115	1700	228
42-й	131	97	33	136	1533	146
51-й	149	115	–	–	1700	178
75-й	120	57	59	172	–	–

Примечание. АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспаратаминотрансфераза, ЩФ — щелочная фосфатаза, ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза. Note. ALT – alanine aminotransferase, AST – aspartate aminotransferase, GGT – gamma-glutamyl transferase.

увеличения размеров печени: косоугольного размера правой доли до 108 мм (норма до 60 мм), толщины левой доли до 42 мм (норма 30 мм), кранио-каудального размера левой доли до 74 мм; левый край левой доли достигал аксиллярной линии. Размер селезенки по данным УЗИ составил 101 × 89 мм (норма 50 × 20 мм).

В связи с прогрессированием гепатоспленомегалии и сохраняющимися явлениями холестаза, несмотря на проведенное этиотропное лечение цитомегаловирусной инфекции, плоской весовой кривой (+778 г за 2 мес.), дифференциальный диагноз проводился между инфекционным поражением печени и генетическим заболеванием (учитывая близкородственный брак, гибель первого ребенка предположительно от заболевания печени).

В возрасте 1 мес. девочка была осмотрена генетиком, взят кариотип (результат — 46XX), сделаны анализы на активность ферментов на лизосомные болезни накопления (результат — в пределах референтных значений). При скрининговом обследовании на обменные болезни накопления нарушений выявлено не было. В возрасте 2 мес. 10 дней методом секвенирования нового поколения проведено исследование кодирующих регионов генов, входящих в панель «Наследственные нарушения обмена веществ». Выявлен патогенный вариант с.2373+1G>T в гомозиготном состоянии в гене *NPC1*. Изменения в данном гене связывают с развитием аутосомно-рецессивной болезни Ниманна–Пика типа С (MIM257220). У родителей этот ген выявлен в гетерозиготном состоянии.

Таким образом, у ребенка диагностирован синдром Ниманна–Пика типа С, перинатальная форма. В возрасте 3 мес. ребенок выписан под наблюдение педиатра, гепатолога, инфекциониста, невролога. В возрасте 6 мес. ребенок осмотрен в амбулаторном отделении стационара: выявлено умеренное отставание моторного развития, уровень интеллектуального развития соответствует возрасту; сохраняются явления холестаза, гепатоспленомегалии, отмечается постнатальная задержка физического развития (на уровне 10-го перцентиля по всем антропометрическим показателям).

Это редкий случай ранней постановки диагноза болезни Ниманна–Пика типа С, в возрасте менее 3 мес. Анализ клинического случая, описание алгоритма дифференциального диагноза представляет научный и практический интерес для врачей-неонатологов, неврологов, инфекционистов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дегтярева А.В., Михайлова С.В., Захарова Е.Ю. и др. Новые подходы к диагностике болезни Ни-

манна–Пика типа С // Медицинская генетика. – 2018. – Т. 17. – № 4. – С. 16–24. [Degtyareva AV, Mikhaylova SV, Zakharova EYu, et al. New approaches for diagnosis of Niemann–Pick disease type C. *Medical genetics*. 2018;17(4):16-24. (In Russ.)] <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2018.04.16-24>.

2. Кузенкова Л.М., Намазова-Баранова Л.С., Студеникин В.М., и др. 100 лет болезни Ниманна–Пика: что нового? // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – № 3. – С. 10–15. [Kuzenkova LM, Namazova-Baranova LS, Studenikin VM, et al. 100 Years of Niemann–Pick Disease: What's New? *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2015;(3):10-15. (In Russ.)]
3. Новиков П.В. Болезнь Ниманна–Пика типа С: диагностика, динамическое наблюдение и лечение больных в России // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – № 42. – С. 64–71. [Novikov PV. Niemann–Pick type C disease: diagnosis, follow-up and therapy in Russia. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2013;(42):64-71. (In Russ.)]
4. [raspm.ru/files](http://raspm.ru/files) [интернет]. Клинические рекомендации по диагностике и лечению врожденной цитомегаловирусной инфекции. М., 2019. [дата обращения 25.12.2020]. Доступ по ссылке: <http://www.raspm.ru/files/CMV1.pdf> [Proekt klinicheskikh rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu vrogdennoy citomegalovirusnoy infekcii. Moscow; 2019. (In Russ.)] Available at: <http://www.raspm.ru/files/CMV1.pdf>.
5. Федосеева И.Ф., Попонникова Т.В., Галиева Г.Ю., Ильясова О.В. Клинические наблюдения поздней младенческой и юношеской форм болезни Ниманна–Пика, тип С // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – Т. 16. – № 3. – С. 210–217. [Fedoseeva IF, Poponnikova TV, Galieva GYu, Ilyasova OV. Clinical observations of late infantile and juvenile forms of Niemann–Pick disease type C. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017;16(3):210-217. (In Russ.)] <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2017-3-210-217>.
6. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Ниманна–Пика, тип С. – М., 2019. – 59 с. Доступ по ссылке: <http://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/НПСР%202020.pdf> [Federalnye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu bolezni Nimanna–Pika tip C. Moscow; 2019. Available at: <http://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/НПСР%202020.pdf>]
7. Evans WRH, Nicoli ER, Wang RY, et al. Case Report: Ursodeoxycholic acid treatment in Niemann-Pick disease type C; clinical experience in four cases. *Wellcome Open Res*. 2017;2:75. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.11854.1>.

8. Geberhiwot T, Moro A, Dardis A, et al. Consensus clinical management guidelines for Niemann–Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):50. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0785-7>.
9. Gumus E, Haliloglu G, Karhan AN, et al. Niemann–Pick disease type C in the newborn period: a single-center experience. *Eur J Pediatr.* 2017. <https://doi.org/10.1007/s00431-017-3020-y>.
10. Imrie J, Heptinstall L, Knight S, Strong K. Observational cohort study of the natural history of Niemann–Pick disease type C in the UK: a 5-year update from the UK clinical database. *BMC Neurol.* 2015;15:257. <https://doi.org/10.1186/s12883-015-0511-1>.
11. Kumagai T, Terashima H, Uchida H, et al. A case of Niemann–Pick disease type C with neonatal liver failure initially diagnosed as neonatal hemochromatosis. *Brain Dev.* 2019;41(5):460-464. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2019.01.004>.
12. Lipiński P, Jankowska I, Ługowska A, et al. Newborn presentation of Niemann–Pick disease type C – Difficulties and limitations of diagnostic methods. *Pediatr Neonatol.* 2018;59(3):317-318. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2017.09.003>.
13. Luck SE, Wieringa JW, Blázquez-Gamero D, et al. Congenital cytomegalovirus: a European expert consensus statement on diagnosis and management. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36(12):1205-1213. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001763>.
14. Patterson MC, Clayton P, Gissen P, et al. Recommendations for the detection and diagnosis of Niemann–Pick disease type C: An update. *Neurol Clin Pract.* 2017;7(6):499-511. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000399>.
15. Pineda M, Walterfang M, Patterson M. Miglustat in Niemann–Pick type C disease: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):140. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0844-0>.
16. Rohanizadegan M, Abdo SM, O'Donnell-Luria A, et al. Utility of rapid whole-exome sequencing in the diagnosis of Niemann–Pick disease type C presenting with fetal hydrops and acute liver failure. *Cold Spring Harb Mol Case Stud.* 2017;3(6): a002147. <https://doi.org/10.1101/mcs.a002147>.

## ◆ Информация об авторах

Елена Венедиктовна Бем – канд. мед. наук, ассистент, кафедра неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: e.bohm@inbox.ru.

Лариса Арзумановна Федорова – канд. мед. наук, доцент, кафедра неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: arslarissa@rambler.ru.

Мария Юрьевна Сайкова – врач педиатрического отделения для новорожденных детей № 1. СПбГБУЗ «Детская городская больница № 17 Святителя Николая Чудотворца», Санкт-Петербург. E-mail: msajkova@mail.ru.

Ольга Геннадьевна Реуцкая – заведующая педиатрическим отделением № 2 для новорожденных детей. СПбГБУЗ «Детская городская больница № 17 Святителя Николая Чудотворца», Санкт-Петербург. E-mail: reutckaya@mail.ru.

## ◆ Information about the authors

Elena V. Bem – MD, PhD, Assistant Professor, Department of Neonatology with courses in Neurology and Obstetrics-Gynecology, Faculty of Postgraduate Education. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: e.bohm@inbox.ru.

Larisa A. Fedorova – MD, PhD, Associate Professor, Department of Neonatology with courses in Neurology and Obstetrics-Gynecology, Faculty of Postgraduate Education. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: arslarissa@rambler.ru.

Maria Yu. Sajkova – Doctor neonatologist, Pediatric Department No. 1 for newborns. St. Petersburg Children's City Hospital No. 17 of St. Nicholas, Saint Petersburg, Russia. E-mail: msajkova@mail.ru.

Olga G. Reutskaya – Head of Paediatric Department No. 2 for Newborn Children. St. Petersburg Children's City Hospital No. 17 of St. Nicholas, Saint Petersburg, Russia. E-mail: reutckaya@mail.ru.