

Принципы мультидисциплинарного ведения детей с редкими заболеваниями

Мукополисахаридозы (МПС) — группа наследственных болезней обмена веществ, обусловленных нарушением метаболизма гликозаминогликанов (ГАГ), возникающих в результате мутации генов, контролирующих процесс внутрилизосомного гидролиза гликозаминогликанов, и приводящих к поражению органов и тканей. Суммарная частота МПС составляет 1 : 40 000–100 000 новорожденных.

В докладе «Дифференциальная диагностика мукополисахаридозов» заведующая лабораторией наследственных болезней обмена веществ д.м.н. Е.Ю. Захарова осветила современные представления о классификации, клинической картине и дифференциальной диагностике МПС. В зависимости от метаболического дефекта и молекулярно-генетических характеристик выделяют следующие типы мукополисахаридозов: МПС I типа (синдром Гурлер, Гурлер – Шейе, Шейе), МПС II типа (синдром Хантера), МПС III типа (синдром Сан-Филиппо), который подразделяется на IIIA, IIIB, IIIC, IIID подтипы, МПС IVA и IVB типа (синдром Моркио), МПС VI типа (синдром Марото – Лами), МПС VII типа, МПС IX типа.

В докладе рассмотрены вопросы диагностики и дифференциальной диагностики различных типов МПС у детей. МПС необходимо исключить при наличии у пациента клинической картины, характерной для данного заболевания. В таких случаях проводятся определение ГАГ в моче, энзимодиагностика, молекулярно-генетическое исследование, а затем на основании полученных результатов выставляется диагноз. Для выявления пациентов с МПС используется проведение селективного скрининга, например, среди пациентов, часто болеющих респираторными заболеваниями, отитами, особенно в сочетании с грыжами. Выявляемость МПС в данной группе пациентов составляет, по данным литературы, 1–3%. Для диагностики МПС возможно проведение массового скрининга. Однако при этом следует помнить о возможности получения ложноположительных и ложноотрицательных результатов, необходимости дополнительных исследований для уточнения диагноза. Выявление у ребенка МПС по результатам массового скрининга является сильным стрессовым фактором для членов семьи пациента.

Основные причины поздней диагностики МПС у пациентов:

- 1) недостаточная осведомленность врачей о клинических проявлениях МПС;
- 2) отсутствие тестов, обладающих 100% чувствительностью и специфичностью;
- 3) редкость пациентов с данной группой заболеваний;
- 4) генетическая и фенотипическая гетерогенность.

Основные клинические проявления, по которым можно заподозрить у пациента МПС, — это изменения скелета по типу множественных дизостозов («когтистая кисть», веслообразные ребра, гиббус) и изменения лица по типу гарголизма. У пациентов с МПС заболевание может протекать как в тяжелой, так и в легкой форме, при которой клинические проявления у больных детей могут быть минимальными. Дифференциальная диагностика различных типов МПС проводится как в группе муко-

полисахаридозов, так и с другими лизосомными болезнями накопления. Для МПС I характерно помутнение роговицы, для МПС II — изменение кожи по типу «морской гальки», для МПС IV — синдром гипермобильности. Клинические проявления, сходные с мукополисахаридозами, имеют пациенты с муколипидозом, альфа-маннозидозом, рахитоподобными заболеваниями, юношеским ревматоидным артритом. Повышение осведомленности врачей о МПС и наличие доступных диагностических программ помогут выявлять пациентов с мукополисахаридозами в раннем возрасте, позволят своевременно назначать ферментозаместительную терапию (ФТЗ).

В докладе «Особенности лечения пациентов с мукополисахаридозом II типа: возможные проблемы и пути решения» заведующей отделом орфанных болезней и профилактики инвалидизирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН д.м.н. Н.Д. Вашакмадзе рассмотрены особенности проведения ФТЗ у пациентов с МПС II, трудности, которые могут возникнуть при длительном применении ФТЗ, и возможные пути их решения.

Для лечения МПС II в настоящее время разработаны два препарата — идурсульфаз (Элапраза) и идурсульфаз бета (Хантераза), которые применяются для лечения МПС II в Корее с 2012 г., а в России — с 2018 г. Идурсульфаз и идурсульфаз бета включены в стандарт оказания специализированной медицинской помощи пациентам с МПС II. ФТЗ устраняет или замедляет многие соматические проявления болезни, улучшает качество жизни. Оба рекомбинантных фермента имеют идентичные аминокислотные последовательности, происходящие от гена *IDS* человека (NM_000202), но в тоже время они имеют ряд особенностей производства, которые определяют их различную активность.

Проблема аллергических реакций на рекомбинантный фермент остается острой и требует новых подходов. Реакции, связанные с инфузией, — любые события, происходящие в течение 24 ч после инфузии. Побочные эффекты, которые выявляются у пациентов во время проведения ФТЗ: кожные реакции (сыпь, крапивница, зуд), лихорадка, головная боль, головокружение, тремор, повышение АД, аритмия, тахикардия, свистящее дыхание, одышка, бронхоспазм, кашель, боль в животе, тошнота, диспепсия, боль в груди, артралгия.

Если у пациента появились побочные реакции на введение препарата, необходимо остановить инфузию, оценить состояние пациента, после купирования реакции восстановить инфузию, однако необходимо снизить скорость введения препарата. К сожалению, удлинение времени инфузии плохо переносится пациентом, назначение больших доз антигистаминных препаратов

и глюкокортикостероидов создает дополнительные проблемы. Возникшие осложнения при проведении ФЗТ отрицательно сказываются на психологическом и соматическом статусе пациента, а у родителей или близких родственников развиваются страх и негативное отношение к самой терапии. Наибольшую опасность представляют IgE-ассоциированные реакции при повторных введениях препарата, которые вызывают поражение кожи по типу крапивницы, а в части случаев — более тяжелые аллергические реакции с развитием анафилаксии.

В докладе приведены клинические примеры пациентов, имевших лекарственную аллергию на ФЗТ, и пути решения данной проблемы.

Клинический пример 1. Пациент в возрасте 10 мес консультирован генетиком. У ребенка заподозрен мукополисахаридоз. При лабораторном обследовании выявлено увеличенное содержание ГАГ — 87,62 мг/ммоль креатинина (при норме до 42), снижение активности идуронат-2-сульфатазы (0 нмоль 4-MU/мг белка/4 ч при норме > 17 нмоль 4-MU/мг белка/4 ч), при молекулярно-генетическом исследовании выявлена мутация с.880-2del гена *IDS* в гемизиготном состоянии. С 1 года 3 мес ребенок получал ФЗТ препаратом идурсульфазы. В 3 года проведено хирургическое лечение: эндоскопическая аденотомия, двусторонняя тонзиллотомия, лапароскопическая герниопластика под ЭТН. В связи с явлениями флебита и тромбоза периферических вен была проведена установка центрального венозного катетера (ЦВК) длительного стояния — венозной порт-системы. Впервые подъемы температуры до фебрильных цифр появились в возрасте 4 лет в течение суток после проведения ФЗТ. Была диагностирована порт-инфекция, выполнено удаление венозной порт-системы, проведена антибактериальная терапия. В возрасте 5 лет 4 мес у пациента периодически на фоне инфузии препаратом идурсульфазы стали появляться гиперемия и пятнисто-папулезные элементы в местах постановки периферического катетера. Ребенку назначен 5-недельный курс терапии глюкокортикостероидами, на фоне которой отмечались резкая прибавка массы тела, повышение артериального давления, в связи с чем лечение было прекращено. Из-за продолжения аллергической реакции на фоне введения препарата было проведено изменение схемы введения препарата: увеличилась продолжительность инфузии до 36 ч с премедикацией дексаметазоном и хлоропирамином. Учитывая выраженную аллергическую реакцию на введение препарата идурсульфазы, даже в случае проведения премедикации, решением врачебной комиссии было рекомендовано заменить препарат идурсульфазы на препарат идурсульфазы бета. На сегодняшний момент пациент продолжает получать препарат идурсульфазы бета еженедельно в дозе 0,5 мг/кг массы тела 1 раз/нед. Переносимость препарата и самочувствие ребенка удовлетворительные.

В клиническом примере 2 приведено описание пациента с синдромом Хантера, 11 лет, у которого при проведении 27-й инфузии препаратом идурсульфазы в дозе 0,5 мг/кг развилась генерализованная крапивница,

сохранявшаяся при последующих введениях, несмотря на время увеличения последующих инфузий и снижение дозы применяемой ФЗТ. После 47-й инфузии лечение было прекращено на 2 нед и возобновлено в дозе 1 мг/нед; эта доза медленно увеличивалась, но максимально составила 6 мг при введении в течение 6 ч на фоне премедикации пероральным преднизолоном, цетиризином, хлорфенирамином и прометазинном. После получения пациентом около 100 инфузий препаратом идурсульфазы было установлено, что при увеличении дозы более 6 мг у ребенка возникает генерализованная крапивница. В 13 лет пациент был переведен на еженедельные инфузии препаратом идурсульфазы бета (Хантераза). На фоне изменения терапии выявлены следующие улучшения в состоянии пациента: количество ГАГ в моче уменьшилось, тест 6-минутной ходьбы показал положительную динамику, также отмечались положительные изменения со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем, отсутствовали IgG.

Проблема лекарственных аллергических реакций была подробно освещена в докладе заведующей отделом клинической иммунологии и аллергологии, врачом аллергологом-иммунологом к.м.н. Ю.Г. Левиной.

Докладчик отметила, что реакции лекарственной гиперчувствительности составляют 15% всех побочных эффектов лекарств с вовлечением иммунологических механизмов. По данным литературы, IgE-опосредованная анафилаксия и аллергические реакции на идурсульфазу выявлены у 3 из 24 пациентов с синдромом Хантера. Анафилактические реакции развивались в среднем на 67 ± 34 нед. IgE-антитела к идурсульфатазе определялись с помощью кожных прик-тестов и ИФА. Как правило, лечение крапивницы осуществляется посредством введения преднизолона в дозе 1–2 мг/кг, антигистаминных препаратов 2-го поколения. Лечение ангионевротического отека осуществляется в стационаре посредством введения преднизолона, антигистаминных препаратов 2-го поколения. При необходимости осуществляется интубация трахеи и перевод ребенка в отделение интенсивной терапии. Наиболее тяжелым проявлением лекарственной аллергии является анафилактический шок. Чем быстрее он развивается, тем больше вероятность тяжелого состояния и возможного неблагоприятного исхода. У 5–20% пациентов развивается двухфазное течение — происходит возврат симптомов через 4–12 ч после первичных проявлений. Факторами риска являются поздняя, неадекватная по дозе терапия адреналином, отек гортани, гипотензия в начале анафилаксии. Назначение адреналина в течение 30 мин после начала развития симптомов снижает частоту двухфазного течения аллергических реакций на 23%. Препаратом выбора для лечения анафилактического шока является эпинефрин (раствор адреналина гидрохлорида 0,1%).

Для лечения лекарственной аллергии у пациентов возможно применение биологических препаратов. Анти-IgE препарат омализумаб одобрен для лечения средне-тяжелой и тяжелой бронхиальной астмы у детей старше 6 лет, хронической крапивницы у пациентов старше 12 лет.