

Частые симптомы редких болезней

4 декабря 2021 г. состоялся вебинар Союза педиатров России на тему «О детях, которые не как все» с участием врачей — экспертов в области редких болезней. Врачи обсуждали вопросы диагностики и лечения редких заболеваний на симпозиуме «Частые симптомы редких болезней».

С сообщением «Пациент с болезнью Помпе на приеме у врача-педиатра. На что обратить внимание?» выступила Е.В. Левитина, невролог высшей категории, главный детский невролог департамента здравоохранения Тюменской области, д.м.н., профессор кафедры неврологических болезней ТюмГМУ, заслуженный врач Российской Федерации. Во время лекции были освещены ключевые аспекты диагностики болезни Помпе.

Болезнь Помпе (БП) вызвана дефицитом лизосомного фермента кислой альфа-глюкозидазы (GAA), который приводит к генерализованному отложению гликогена, преимущественно в сердечной мышце, нервных клетках, скелетных мышцах, печени. Остаточная активность фермента находится в обратной зависимости от тяжести клинических проявлений. Ген GAA, кодирующий кислую альфа-глюкозидазу, локализован на длинном плече 17-й хромосомы (17q25.2-q25.3). В настоящее время идентифицировано более 580 мутаций гена. Болезнь характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования. Распространенность различается в зависимости от этнической принадлежности и встречается в среднем 1 на 40 000 живорожденных, инфантильная форма заболевания — 1 на 138 000.

БП характеризуется биохимической и фенотипической гетерогенностью. В зависимости от времени манифестации клинической картины выделяют БП с ранним началом (инфантильная, манифестирующая в период новорожденности или младенческом возрасте) и поздним началом.

Пациенты с классическим инфантильным фенотипом могут иметь кардиомегалию, гипертрофическую кардиомиопатию и сердечную недостаточность, генерализованную мышечную слабость и задержку моторного развития. Поражение легких характеризуется рецидивирующими респираторными инфекциями и дыхательной недостаточностью. С раннего возраста дети отстают в физическом развитии, имеются трудности с кормлением, гипотония, слабость мышц проксимальных отделов конечностей, обращают на себя внимание макроглоссия, гепатомегалия. В биохимическом анализе крови наблюдается повышение трансаминаз, в частности креатинфосфокиназы (КФК). Тяжелое поражение сердца, характерное для классической инфантильной формы, может быть выявлено с помощью рентгенографии грудной клетки, ЭхоКГ, ЭКГ.

Патология сердечно-сосудистой системы менее характерна для пациентов с поздним дебютом заболевания. БП с поздним началом может манифестировать в любом возрасте и характеризуется прогрессирующим поражением мышц, миопатическим синдромом, миалгией,

снижением двигательной активности. У пациентов выявляются крыловидные лопатки, ригидность позвоночника, сколиоз, гепатомегалия. Часто развивается дыхательная недостаточность в результате слабости диафрагмы и межреберных мышц. Мышцы нижних конечностей и тазового пояса поражаются чаще, чем мышцы плечевого пояса. У части больных имеются слабость мимических мышц, ассиметричный птоз. У пациентов с подозрением на БП желательна детально собрать анамнез с выяснением особенностей двигательного развития.

Диагноз устанавливается на основании клинической картины заболевания, определением активности кислой альфа-глюкозидазы (в настоящее время в пятнах высушенной крови с помощью тандемной масс-спектрометрии) и подтверждается молекулярно-генетически (поиск мутаций в гене GAA).

Ведение пациентов с БП осуществляется мультидисциплинарной командой. Лечение может включать проведение ферментозаместительной (аглокозидазой альфа) и симптоматической терапии. ФЗТ приводит к стабилизации и/или восстановлению функции скелетных мышц (включая дыхательные мышцы) и сердечно-сосудистой системы. Препарат хорошо переносится и назначается всем пациентам с БП.

В своей презентации «МПС I типа: жизнь после трансплантации костного мозга» Н.Д. Вашакмадзе, д.м.н., профессор кафедры факультетской педиатрии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, заведующая отделом орфанных болезней и профилактики инвалидирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, обратила внимание на то, что при мукополисахаридозе I типа (МПС I) «золотым стандартом» лечения являются методы терапии, направленные на коррекцию недостающего лизосомного фермента: трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и ФЗТ. Согласно российским и международным клиническим рекомендациям по ведению пациентов с МПС I, ФЗТ применяется как до, так и после ТГСК до нормализации уровня эндогенного фермента. Учитывая данные о положительном влиянии ФЗТ на сердечно-сосудистую, дыхательную, суставную функции, комбинированный вариант лечения с возобновлением ФЗТ после ТГСК может быть рассмотрен для ряда пациентов.

МПС I — редкое наследственное заболевание, возникающее в результате недостаточности фермента альфа-L-идуронидазы вследствие мутаций в гене IDUA. Дефицит фермента приводит к накоплению в лизосомах гликозаминогликанов (ГАГ) — гепарансульфата и дерматансульфата. Для МПС I характерна широкая вариабель-

ность клинических проявлений — от тяжелой формы (синдром Гурлер) до стертых вариантов, которые диагностируются у взрослых (синдром Шейе). Течение заболевания, как правило, носит прогрессирующий характер из-за постоянного накопления ГАГ в органах и тканях верхних отделов дыхательных путей и легких, костях и суставах, центральной и периферической нервной системе, сердечно-сосудистой системе, печени, органах зрения и слуха.

Осуществляя мониторинг пациентов с МПС I после ТГСК, в реальной клинической практике сталкиваются с прогрессированием болезни. В настоящее время проведен масштабный ретроспективный анализ 217 больных МПС I с синдромом Гурлер после ТГСК с включением данных 10 центров США и Европы за 1985–2011 гг. с целью выявления предикторов долгосрочного исхода после успешной ТГСК. Проанализированы когнитивный статус, ортопедические, кардиологические, респираторные, офтальмологические, отоларингологические и эндокринологические исходы. Выводы данного анализа сводятся к тому, что клинические проявления / тяжесть симптомов заболевания у пациентов с МПС I в целом заметно улучшаются после ТГСК, выживаемость увеличивается до 23 лет, но прогрессирование болезни продолжается. Между тем возраст на момент ТГСК, уровень фермента после ТГСК и исходный клинический статус были важными предикторами для прогноза пациентов с МПС IН после ТГСК (при этом у 26% больных после ТГСК уровень ферментов был ниже нижней границы нормы). ТГСК не является излечивающим методом, и, возможно, применение комбинированных методов терапии может способствовать улучшению прогноза заболевания МПС I.

Учитывая данные о положительном влиянии ФЗТ на сердечно-сосудистую, дыхательную, суставную функции, комбинированный вариант лечения с возобновлением ФЗТ после ТГСК может быть рассмотрен для ряда пациентов. Несмотря на успехи в достижении определенного контроля над заболеванием МПС I при использовании ТГСК и ФЗТ, некоторые вопросы остаются открытыми. ТГСК обеспечивает постоянный, физиологический, но невысокий уровень непрерывной доставки фермента в ткани и плазму крови. В отличие от этого, еженедельная внутривенная инфузия ларонидазы обеспечивает прерывистый, но высокий (выше физиологического) уровень фермента в плазме. Таким образом, разные подходы к терапии МПС I демонстрируют различную фармакокинетику. В настоящее время появляется все больше данных о комбинированном лечении пациентов с синдромом Гурлер, у которых демонстрируется значимое улучшение после ТГСК со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной и костно-суставной систем.

В лекции «Дефицит кислой сфингомиелиназы — на пороге новых возможностей в диагностике и терапии редких болезней» А.И. Рыкунова, научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, детально рассказала об этиологии, патогенезе и клинических проявлениях дефицита кислой сфингомиелиназы (известного как болезнь Ниманна–Пика типов А, В). Необъяснимая гепатоспленомегалия — ведущий синдром, с которым

может столкнуться врач любой специальности, что диктует актуальность проблематики. Борьба с низкой осведомленностью о заболевании также крайне необходима вследствие ожидаемого внедрения патогенетической терапии.

При болезни Ниманна–Пика (БНП) у пациентов наблюдаются различная степень накопления липидов (сфингомиелина-церамида-фосфохолина) и инфильтрация тканей пенстыми клетками, а также совпадающие клинические признаки, включая гепатоспленомегалию, легочную недостаточность и/или поражение центральной нервной системы (ЦНС).

У пациентов с БНП типа А отмечается гепатоспленомегалия в течение первого года жизни. Постепенно к клинической симптоматике присоединяются мышечная гипотония, прогрессирующая задержка психомоторного развития. У большинства пациентов так и не развивается способность самостоятельно сидеть. В этот период усугубляется гипотония, и младенцы становятся менее интерактивными. Синдром «вишневой косточки» встречается у каждого второго младенца. Заболевание характеризуется быстро прогрессирующим нейродегенеративным течением, глубокой гипотонией и задержкой развития. Большинство младенцев с БНП типа А не доживают до 3-летнего возраста. Основная причина летального исхода — присоединение респираторной инфекции.

У пациентов с БНП типа В, напротив, нет явных признаков поражения ЦНС, но гепатоспленомегалия может быть выраженной и сопровождаться признаками печеночной недостаточности. У части больных отмечается спленомегалия. Пациенты жалуются на усталость, боль в костях, суставах и остеопению, дыхательные нарушения в виде респираторных заболеваний. Тромбоцитопения и лейкопения со временем прогрессируют, как и дыхательные осложнения. Отмечается задержка роста. Больные с вариантной формой типа В имеют неврологические особенности, такие как атаксия, трудности в обучении и задержка развития грубой моторики; у этих пациентов обычно наблюдаются и более тяжелые системные проявления.

Триглицериды и ЛПНП-холестерин в сыворотке крови часто повышены, а ЛПВП-холестерин снижен. У части больных поражаются дыхательная система и зрительный анализатор. Описаны пациенты с проявлениями, промежуточными между БНП типов А и В.

Поскольку недостаточная активность фермента является отличительным признаком БНП типов А и В, количественное определение активности этого фермента в некоторых клетках, таких как циркулирующие лейкоциты или культивируемые фибробласты кожи, является стандартной подтверждающей диагностической процедурой. Секвенирование гена *SMPD*, расположенного в хромосомной области 11p15.4, необходимо для подтверждения диагноза, но не должно использоваться в качестве диагностического показателя первой линии. На сегодняшний день в гене *SMPD1* обнаружено более 180 мутаций, вызывающих БНП типов А и В. Дифференциальная диагностика БНП типов А и В должна включать болезнь Гоше и БНП типа С.

Крупные, содержащие липиды пенистые клетки присутствуют в печени, селезенке, лимфатических узлах, коре надпочечников, дыхательных путях легких и костном мозге при БНП типов А и В.

Таким образом, с момента описания первых пациентов с БНП более 100 лет назад достигнут огромный прогресс в расшифровке патофизиологии этого заболевания и разработке методов лечения. Вероятно, ФЗТ станет доступной для пациентов с БНП в ближайшем будущем.

Про «Болезнь Фабри в практике детского кардиолога» рассказала Е.С. Васичкина, д.м.н., научный руководитель отделения детской кардиологии и медицинской реабилитации, профессор кафедры детских болезней лечебного факультета Института медицинского образования Центра Алмазова, главный внештатный специалист детский кардиолог Северо-Западного федерального округа Минздрава России. Доклад был посвящен клиническим признакам редкого заболевания — болезни Фабри. Эксперт разъяснила, как не пропустить значимые особенные симптомы у ребенка со стороны сердца и своевременно поставить корректный диагноз.

Болезнь Фабри — редкая мультисистемная лизосомная болезнь накопления. Обусловлена мутациями в гене *GLA*, который кодирует фермент альфа-галактозидазу А. В результате происходит прогрессирующее накопление гликофинголипидов, в частности глоботриаозилцерамида (GL3), по всему организму, включая клетки эндотелия, почек и нейронов сердца и дорсальных корневых ганглиев. Болезнь Фабри может быть вызвана различными мутациями, делециями или вставками внутри гена *GLA*, расположенного на *Xq22*. В настоящее время выявлено более 600 патогенных мутаций.

К характерным ранним клиническим признакам болезни Фабри относятся акропарестезии, ангиокератома, гипогидроз, мутовчатое помутнение роговицы, желудочно-кишечные расстройства. При прогрессировании болезни возникают почечная недостаточность, гипертрофическая кардиомиопатия, цереброваскулярные заболевания, и все это приводит к выраженному снижению качества и продолжительности жизни. Болезнь Фабри встречается среди всех этнических, расовых и демографических групп. Среди мужчин распространенность в среднем 1 : 50 000 (от 1 : 40 000 до 1 : 117 000).

У мальчиков симптомы заболевания проявляются в более раннем возрасте и чаще, чем у девочек. Обзор данных Регистра Фабри показал, что средний возраст появления первых симптомов у мальчиков составляет 6 лет, у девочек — 9 лет. Первым клиническим симптомом являются акропарестезии (в среднем в 7 лет). Желудочно-кишечные симптомы в виде эпизодических

больей в животе, тошноты, рвоты, вздутия живота, диареи встречаются у 27% мальчиков в 5 лет и у девочек в 9,5 лет. Гипогидроз и непереносимость жары также распространены на ранней стадии заболевания.

Поражение сердца часто встречается при болезни Фабри, как у гемизиготных мужчин, так и у гетерозиготных женщин, и является одной из трех основных причин заболеваемости и смертности. Накопление глоботриаозилцерамида происходит в кардиомиоцитах, клетках проводящей системы, фибробластах клапанов, эндотелиальных клетках всех типов сосудов и гладкомышечных клетках сосудов. Дебют заболевания может проявляться различными сердечными симптомами: стенокардией, диспноэ, болевым синдромом в области сердца, учащенным сердцебиением и синкопальными состояниями.

Клиническая симптоматика со стороны сердца преимущественно обусловлена развитием прогрессирующей гипертрофии мышцы сердца. Ранняя стадия заболевания характеризуется концентрическим ремоделированием левого желудочка, а на более поздних стадиях происходит его выраженная гипертрофия. Гипертрофическая кардиомиопатия возникает раньше у мужчин, чем у женщин. Повышение артериального давления не играет существенной роли в развитии заболевания. Систолическая функция сердца обычно не нарушена, но может снижаться в результате ухудшения диастолической функции. Исследования показали, что у 6% больных мужчин с необъяснимой левожелудочковой гипертрофией и у 12% женщин с поздним дебютом гипертрофической кардиомиопатии причиной является болезнь Фабри.

Учащенное сердцебиение и аритмии — нередкие жалобы у пациентов с болезнью Фабри. Наиболее часто встречаются нарушения ритма, которые включают наджелудочковую тахикардию, фибрилляцию и трепетание предсердий. Желудочковые аритмии отмечаются в основном на очень поздних стадиях заболевания. Кроме того, наблюдается поражение клапанов. Заболевание клапанов у пациентов с болезнью Фабри частично связано с инфильтративными изменениями в фибробластах клапанов. Преимущественно поражаются митральный и аортальный клапаны.

У пациентов с атипичным «кардиальным вариантом» проявления заболевания могут ограничиваться сердцем. ФЗТ в настоящее время является методом выбора для пациентов с болезнью Фабри, и результаты свидетельствуют о благоприятном воздействии не только на почечные и неврологические проявления болезни, но и на кардиальные.