

## Симпозиум «Редкие заболевания, как заподозрить, на что обратить внимание»

С 1 по 3 марта 2024 г. в Москве прошел юбилейный XXV Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», в ходе которого обсуждались вопросы медицинской помощи детскому населению на различных этапах, значимость проведения профилактического осмотра детей, подходы к иммунопрофилактике, а также особое внимание уделялось раннему выявлению и оказанию медицинской помощи детям с редкими (орфанными) болезнями. В ходе конгресса был проведен XIII Евразийский форум по редким болезням, в рамках которого 1 марта 2024 г. состоялся симпозиум «Редкие заболевания, как заподозрить, на что обратить внимание», который собрал большое количество врачей различных специальностей.

В настоящее время все большее внимание врачей привлекают орфанные болезни, которые, несмотря на свою «редкость», все чаще встречаются в повседневной практике. На сегодняшний день насчитывается около 7000 редких (орфанных) заболеваний, и для части из них разработаны патогенетические методы лечения, которые позволяют значительно улучшить качество жизни и прогноз для этих пациентов.

В рамках XIII Евразийского форума по редким болезням 1 марта 2024 г. прошел симпозиум «Редкие заболевания, как заподозрить, на что обратить внимание», который собрал большое количество специалистов различных профилей. Председателями выступили д.м.н., профессор, президент Союза педиатров России, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России **Лейла Сеймуровна Намазова-Баранова** и д.м.н., профессор **Нато Джумберовна Вашакмадзе**. Научная программа симпозиума была представлена широким спектром тем, связанных с редкими болезнями, и охватила вопросы от этапа выявления заболеваний в рамках диспансеризации до представления клинических случаев, продемонстрировавших эффективность существующего патогенетического лечения орфанных болезней. В рамках симпозиума специалисты поделились опытом ведения пациентов с гипофосфатазией, дефицитом лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ) в условиях городских стационаров и федеральных центров, а также в ходе дискуссии ответили на вопросы слушателей.

Симпозиум открыла д.м.н., профессор, академик РАН, заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФGAOY BO PНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России, президент Союза педиатров России Л.С. Намазова-Баранова с докладом «Перспективы выявления редких наследственных заболеваний в рамках диспансеризации населения». Свой доклад Лейла Сеймуровна начала с ознакомления с изменением терминологии — согласно приказу Минздрава России от 2017 г. термин «диспансеризация в детском возрасте» заменен на «профилактические медицинские осмотры несовершеннолетних». За период детства с рождения до 18 лет профилактические осмотры проводятся на первом году ежемесячно, далее в 1, 2, 3 года, 6, 7, 10, 13, 14, 15, 16 и 17 лет жизни ребенка, и в общей сложности каж-

дый ребенок имеет право на 105 посещений специалистов и 25 дополнительных обследований в рамках профилактических медицинских осмотров. Отмечена разница между профилактическими осмотрами и скринингом — задачами профилактических осмотров в краткосрочной перспективе является быстро выявить отклонение и нивелировать его, а в долгосрочной — скорректировать заболевание. Был рассмотрен вопрос неонатального скрининга — с 2023 г. все новорожденные обследуются на широкий ряд наследственных заболеваний с целью раннего выявления и начала своевременного лечения, а родители получают возможность профилактировать появление больных детей. Для детей старшего возраста разработана программа селективного скрининга, направленного на выявление заболеваний у клинически бессимптомных или имеющих минимальные клинические проявления лиц. Отдельно академик подробно остановилась на разработанных алгоритмах осмотра детей, позволяющих наиболее рано выявлять различные, в том числе редкие, заболевания. На примерах нейрофиброматоза 1-го типа, ДЛКЛ и гипофосфатазии были представлены перечень клинических проявлений, характерных для данных заболеваний в разные периоды жизни, и алгоритмы их диагностики. Лейла Сеймуровна отметила важность осмотра профильных специалистов на протяжении всей жизни ребенка — подробно разобрала патологии органов и систем при орфанных заболеваниях: патологии опорно-двигательного аппарата, пищеварительной, зубочелюстной, нервной систем, патологии органа зрения, ЛОР-органов, сердца и сосудов, почек; наиболее значимые изменения в лабораторных анализах — общем анализе мочи, биохимическом анализе крови (необходимость определения щелочной фосфатазы, креатинфосфокиназы, лактата, глюкозы, холестерина). Отдельно Л.С. Намазова-Баранова остановилась на признаках, которые при проведении профилактических медицинских осмотров должны заставить заподозрить возможное генетическое заболевание, — это выявление поражения нескольких органов и систем одновременно, а также когда нет эффекта от стандартной проводимой терапии на протяжении длительного времени. В случае выявления обозначенных признаков наиболее раннее медицинское вмешательство позволит сохранить такому пациенту жизнь и здоровье. Показаниями для возможного поиска заболевания из группы наследственных болезней обмена веществ являются отягощенный семейный анамнез, внезапное ухудшение состояния с развитием клинически значи-

мого симптомокомплекса, мультисистемный характер поражения — эти проявления выступают «красными флагами» для более тщательного и скорейшего обследования такого ребенка. Одним из методов наиболее точной диагностики наследственных болезней является генетическая диагностика, на сегодняшний день это хорошо отработанная технология — сухие пятна крови для первичной диагностики можно переслать в любую лабораторию страны. Таким образом, ранняя диагностика и оказанная помощь приведут к быстрому результату.

Следующий доклад — «Гипофосфатазия. Что должно насторожить педиатра» — представила врач-педиатр педиатрического отделения ГБУЗ ДККБ из Краснодара к.м.н. **Наталья Станиславовна Шатохина**. В начале своего сообщения она напомнила общие сведения о данной болезни — это прогрессирующее наследственное метаболическое заболевание, вызванное дефицитом тканеспецифической щелочной фосфатазы (ЩФ) в результате мутации в гене *ALPL*. Также докладчик особо отметила, что необходима настороженность в связи со снижением различных показателей — в случае с гипофосфатазией (ГФФ) основным патогенетическим звеном является именно снижение ЩФ, в результате чего происходит накопление неорганического пирофосфата, пиридоксаль-5-фосфата, что приводит к характерным для данного заболевания проявлениям. Формы заболевания зависят от времени дебюта: перинатальная — внутриутробно или при рождении, инфантильная — до 6 мес, детская — от 6 мес до 18 лет, взрослая — старше 18 лет. Отдельно выделяют одонтогипофосфатазию (при этой форме наблюдается только поражение зубов). Клинически заболевание имеет широкую вариабельность проявлений: скелетные изменения (рахитические деформации, краниосиностоз, «утиная походка»), патологию зубов (характерно раннее выпадение молочных зубов), мышечную слабость и боли, неврологические проявления, поражение легких, метаболические нарушения и патологию почек, задержку развития. При отсутствии своевременной диагностики и лечения заболевание сопровождается высокой инвалидизацией. По данным международного регистра, наиболее часто заболевание выявляется в возрасте с 2 до 10 лет, однако есть случаи выявления ГФФ у людей старше 50 лет. Диагностика основывается на совокупности клинических данных, результатов лабораторных и инструментальных исследований и молекулярно-генетического анализа. Подтверждение диагноза не может основываться исключительно на анализе мутаций гена *ALPL*. Диагноз устанавливается при сочетании клинических признаков, отклонений лабораторных показателей, снижения уровня ЩФ и выявления характерных изменений на рентгенограммах.

Отдельно внимание слушателей было акцентировано на особенностях в целом неспецифических, но очень важных в плане настороженности относительно ГФФ — эти пациенты часто улыбаются «закрытым ртом» из-за стоматологических проблем, предъявляют жалобы на боль в ногах, и, как следствие, у них отсутствует характерная для данного возраста физическая активность. Важно помнить, что нормы ЩФ зависят от гендерной принадлежности и возраста, поэтому при оценке данного показателя необходимо обязательно это учитывать, не полагаясь только на референсные значения, предлагаемые лабораторией. Одним из основных методов инструментальной диагностики при данном заболевании является рентгенография — метод позволяет оценить состояние костной ткани (фокус на состояние метафизов,

разрежение костной структуры). Дифференциальная диагностика проводится с другими заболеваниями, сопровождающимися рахитическими деформациями и/или остеомалацией (алиментарный рахит, фосфат-диабет, несовершенный остеогенез), — и только при ГФФ будет отмечаться снижение уровня ЩФ. Ошибочный диагноз может привести к назначению неправильного лечения, что усугубит состояние пациента, — при ГФФ противопоказано назначение бисфосфонатов, высоких доз витамина D, препаратов кальция. Ранняя диагностика ГФФ имеет решающее значение для выбора правильной тактики лечения и прогноза для пациента. В настоящее время существует патогенетическая ферментозаместительная терапия (ФЗТ) препаратом асфотаза альфа, представляющим собой человеческий рекомбинантный тканеспецифичный гибридный белок ЩФ с ферментативной активностью. Проведенные исследования доказывают эффективность и безопасность терапии препаратом асфотаза альфа в долгосрочной перспективе. На фоне лечения у пациентов достигается положительная динамика по таким признакам, как минерализация костной ткани, структура костей, рост, мышечная сила, потребность в кислородной поддержке, болевой синдром, толерантность к физическим нагрузкам.

Для коррекции сопутствующих состояний рекомендовано проведение симптоматической терапии. В качестве клинического примера приведен первый случай выявления ГФФ в Краснодарском крае. Первые признаки заболевания у ребенка были отмечены в возрасте 7 мес — мама обратила внимание на отставание в росте и наборе массы тела, в 8 мес диагностирован краниосиностоз, рекомендована выжидательная тактика. В 2 года установлен диагноз «соматогенная задержка роста», начали выпадать передние молочные зубы. В 3 года проведена рентгенография кистей, определен уровень ЩФ — 50 Ед/л (норма лаборатории 0–100 Ед/л). В 4–5 лет рвоты, не связанные с приемом пищи. В 7 лет остановился в росте, исключена эндокринологическая патология, после чего проведена молекулярная диагностика, выявлена мутация в гене *ALPL*, однако на тот момент в Российской Федерации терапии ГФФ не было. Через 2 года в России стартовала программа лечения детей с ГФФ, и мальчик первым в стране начал получать патогенетическую терапию асфотазой альфа. На сегодняшний день пациент в течение 9 лет находится на ФЗТ — полностью купирован болевой синдром, ребенок вырос и не отстает от сверстников, занимается спортом. В заключение докладчик отметила, что с учетом новых знаний стоит пересмотреть своих пациентов, у которых диагностирован рахит, которые имеют в своем анамнезе несколько переломов, а также по-другому взглянуть на детей, отстающих в своем развитии.

В ходе дискуссии после доклада было отмечено, что снижение ЩФ может сопровождать ненаследственные болезни, такие как целиакия, тяжелая железодефицитная анемия. Уровень ЩФ необходимо контролировать в динамике, как минимум дважды, тенденция к снижению и клинические проявления заболевания должны вызвать настороженность по поводу ГФФ. Еще раз отмечено, что при наличии клинических проявлений, таких как переломы, боли роста, раннее выпадение зубов, необходимо оценивать такой лабораторный маркер, как уровень ЩФ, с целью исключения ГФФ.

Следующий доклад — «Опыт ведения пациентов с ГФФ на базе ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова» — представила травматолог-ортопед, вертебролог ФГБУ «Национальный медицинский

исследовательский центр травматологии и ортопедии им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России к.м.н. **Полина Вячеславовна Очирова**. В сообщении продемонстрирован клинический случай ребенка с ГФФ. Пациентка обратилась в клинику в возрасте 3 лет. Из анамнеза было известно, что внутриутробно у ребенка отмечался перелом бедра, при рождении — перелом ребер, в процессе роста — множественные переломы нижних конечностей. За время наблюдения в клинике на протяжении 9 лет были проведены множественные корригирующие операции на нижних конечностях. Такое течение болезни было расценено как проявления несовершенного остеогенеза, и на протяжении 4 лет девочка получала терапию бисфосфонатами, затем последовал перерыв в 5 лет, после чего терапия была возобновлена. В возрасте 13 лет диагноз «несовершенный остеогенез» был поставлен под сомнение в силу отсутствия положительной динамики на фоне проводимого лечения. Ребенок поступил в центр Илизарова, где было проведено расширенное обследование — рентгенография скелета, при которой были выявлены множественные деформации нижних конечностей и позвоночника, отмечены значительная мышечная слабость, болевой синдром, что не позволяло пациентке передвигаться самостоятельно дальше пределов палаты, на более длительные расстояния передвижение только на коляске. Было отмечено значительное снижение уровня фермента ЩФ. Проведена молекулярно-генетическая диагностика — выявлена гетерозиготная мутация в гене *ALPL*. Полученные данные позволили диагностировать ГФФ и инициировать терапию асфотазой альфа с помощью фонда «Круг добра». До начала терапии был проведен тест 6-минутной ходьбы — 90 метров (передвижение с использованием ходунков). Через несколько дней после инициации терапии девочка получила травму — перелом бедра, было проведено повторное оперативное вмешательство на фоне терапии, и уже через несколько недель от начала патогенетической терапии, несмотря на травму, тест 6-минутной ходьбы составил 150 метров.

Следующий доклад — «Опыт ведения пациентов с ДЛКЛ в центре орфанных заболеваний (ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ)», — посвященный опыту ведения пациентов с наследственными заболеваниями в условиях городского стационара, представила **Нина Александровна Краснощекова** — исполняющая обязанности заведующего отделением наследственных нарушений обмена веществ, врач-педиатр, генетик ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ». Центр орфанных и других редких заболеваний детей и подростков в структуре Морозовской ДГКБ имеет амбулаторное и стационарное звено, а кроме того, возможность не только оказания консультативной и лечебной помощи, но и организации обеспечения лекарственными препаратами и продуктами питания, проведения практических конференций, создания и ведения регистров детей и подростков с орфанными заболеваниями, а также преемственности со взрослой сетью. Подробно доктор остановилась на том, что наследственные заболевания обмена веществ длительное время могут наблюдаться под масками других болезней, таких как криптогенный гепатит, цирроз неясной этиологии, нарушения жирового обмена, или же причиной поиска становятся выявленные при обследованиях в рамках других болезней повышение трансаминаз, цитопения, анемии. Отдельно Нина Александровна рассказала о направлениях работы центра — это оценка результатов неонатального скрининга, а также консультации детей на этапе диагностики

заболевания и сопровождения при лечении уже установленной нозологии. Кроме пациентов с наследственными болезнями накопления, в условиях медико-генетического центра МДГКБ наблюдаются дети с врожденным гипотиреозом, врожденной дисфункцией коры надпочечников, муковисцидозом, спинальной мышечной атрофией и мышечной дистрофией Дюшенна. В продолжение сообщения специалист подробно остановилась на клинических проявлениях лизосомных болезней накопления, включающих в себя поражение печени, и особенностях дифференциальной диагностики этих состояний. Особо было отмечено, что для ДЛКЛ, наряду с гепатомегалией, характерны проявления стеатоза, что требует проведения не только ультразвуковых исследований, но и фиброэластометрии. Также было отмечено, что диагностика ДЛКЛ на 1-м этапе проводится рутинными методами обследования, такими как биохимические исследования (липидный обмен, печеночные ферменты), инструментальная диагностика, а при выявлении характерных признаков на 2-м этапе проводится диагностика в специализированной биохимической лаборатории методом сухих пятен крови. Важно отметить, что ДЛКЛ имеет патогенетическую терапию — это препарат себелипаза альфа, зарегистрированный в Российской Федерации с 2017 г. На сегодняшний день накоплено достаточно опыта и исследований по применению данного препарата. Далее доктор привела статистику пациентов с ДЛКЛ на базе центра — из 10 пациентов всего у 1 из них терапия начата в возрасте до 5 лет, хотя клинические проявления отмечались у всех детей значительно раньше. В качестве иллюстрации диагностического поиска, приведшего к выявлению ДЛКЛ, приведен клинический случай ребенка 7 лет, который обратился в связи с развившейся иктеричностью склер после перенесенной кишечной инфекции. При обследовании выявлены умеренная гепатомегалия, повышение печеночных ферментов до 10 норм, а также повышение уровня общего билирубина. В динамике отмечались снижение печеночных ферментов до 2 норм, нарастание уровня общего билирубина за счет непрямой фракции. Для проведения комплексного обследования ребенок был направлен в стационар, где был осмотрен генетиком и направлен на определение активности лизосомной кислой липазы. При исследовании было выявлено ее значительное снижение, а также молекулярно-генетически подтвержден ДЛКЛ. Сразу после постановки диагноза инициирована патогенетическая терапия. На момент начала терапии у ребенка отмечались значительное повышение трансаминаз, холестерина, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), гепатомегалия, слабый фиброз, тяжелый стеатоз печени. Через год проведения ФЗТ при обследовании уровень печеночных ферментов соответствовал 1,5 нормам, уровень холестерина и ЛПНП — в пределах нормы, печень не увеличена, фиброз отсутствует, сохраняется легкий стеатоз печени. Представленный клинический пример очень наглядно демонстрирует важность своевременной диагностики и хорошей преемственности врачей всех звеньев — в данном случае от первых симптомов до диагноза и назначения лечения прошло около 6 мес.

Заключительный доклад — «Редкое заболевание под маской стеатоза» — представил заведующий отделением гастроэнтерологии для детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» д.м.н. **Андрей Николаевич Сурков**. В своем докладе он более подробно рассказал о дифференциальной диагностике ДЛКЛ и более распространенных заболеваниях печени. Стеатоз наиболее

часто выявляется при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), однако особое внимание в плане распространенности в отношении редких заболеваний должны привлекать пациенты с НАЖБП без избыточной массы тела и ожирения. В настоящее время на этапе разработки находится мультидисциплинарный консенсус по номенклатуре жировых заболеваний печени, в рамках которого выделяется стеатозная болезнь печени другой установленной локализации, куда, наряду с лекарственным повреждением печени, вирусным гепатитом С, целиакией, белково-энергетической недостаточностью, входит также ряд моногенных заболеваний, в том числе ДЛКЛ. ДЛКЛ — это генетическая патология, которая развивается при наличии мутации в гене *LIPA*, в результате которой нарушается активность лизосомной кислой липазы, что приводит к чрезмерному системному лизосомному накоплению эфиров холестерина и триглицеридов. ДЛКЛ представляет собой различные фенотипы от быстро прогрессирующей летальной младенческой формы и тяжелых детских вариантов с серьезными осложнениями, например, циррозом и печеночной недостаточностью в подростковом возрасте, до субклинических, мягких форм, проявляющихся в более старшем возрасте. Заболевание носит мультисистемный характер. У пациентов отмечаются поражение печени со стеатозом и фибротическими изменениями различной степени выраженности (вплоть до цирроза), спленомегалия. Лабораторные признаки ДЛКЛ — постоянно повышенный уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ)/аспартатаминотрансферазы (АСТ) (от 2–5 норм до превышения данных показателей в 10–20 раз), дислипидемия. Отдельно подробно были рассмотрены другие заболевания, под маской которых может скрываться ДЛКЛ. Пациенты с ДЛКЛ могут длительно наблюдаться с такими диагнозами, как криптогенный цирроз печени, гепатит неясной этиологии. Также часто ДЛКЛ приходится дифференцировать с болезнью Вильсона — при обоих забо-

леваниях будут отмечаться повышение АЛТ и стеатоз, однако при ДЛКЛ показатели церулоплазмينا в крови и меди в моче будут в норме, а также не будет поражения ЦНС. Отдельно Андрей Николаевич отметил, что скрининг пациентов с болезнью Вильсона позволил выявить больных ДЛКЛ. В плане дифференциальной диагностики с НАЖБП главным отличием ДЛКЛ является значительное повышение уровня ЛПНП в сыворотке крови, значительно быстрее прогрессирует поражение печени, а также для пациентов с ДЛКЛ характерен нормальный индекс массы тела или минимально избыточный вес. По данным биопсии печени — при ДЛКЛ выявляется микровезикулярный или смешанный стеатоз, тогда как при НАЖБП — стеатоз макровезикулярный. Подходы к терапии ДЛКЛ — диета с ограничением поступления липидов с питанием, однако основной метод лечения — патогенетическая ФЗТ себелипазой альфа, которая является рекомбинантной лизосомной кислой липазой, приводящей к улучшению метаболизма липидов и уменьшению накопления эфиров холестерина и триглицеридов. В ходе доклада приведены данные, демонстрирующие, что благодаря применению ФЗТ новорожденные с ДЛКЛ переживали возрастную рубев в 1 год, тогда как без терапии все дети погибли к возрасту 7 мес. Таким образом, подводя итог доклада, можно выделить ключевые положения по клиническим наблюдениям: ДЛКЛ необходимо исключать у молодых худых пациентов со стеатозом печени, у всех пациентов с необъяснимым повышением печеночных ферментов, гепатомегалией, спленомегалией, а также возможна диссоциация между бессимптомным течением заболевания и агрессивным поражением внутренних органов. Простая диагностика и доступность в Российской Федерации патогенетической терапии определяют необходимость осторожности в отношении ДЛКЛ, дают пациентам шанс выживать и жить полноценно, как их здоровые сверстники.