

# Симпозиумы

## «Скоро в школу: клинические разборы и новые алгоритмы»

## и «Болезнь Ниманна – Пика типа А/В: сложности диагностики и возможности терапии»

*В рамках XIII Евразийского форума по редким болезням ведущие специалисты обсудили проблемы организации помощи детям с орфанными заболеваниями, алгоритмы ведения детей в первичном (поликлиническом) звене, вопросы ранней выявляемости «редких пациентов» и своевременную эффективную терапию.*

**П**ервый симпозиум — «Скоро в школу: клинические разборы и новые алгоритмы» — был посвящен диагностике пациентов с редкими патологиями на начальных этапах манифестации клинических проявлений в рамках профилактических осмотров врачами первичного звена. Открывала симпозиум д.м.н., профессор, академик РАН **Лейла Сеймуровна Намазова-Баранова**. В своем докладе «Периодические осмотры несовершеннолетних: новые алгоритмы» Л.С. Намазова-Баранова подчеркнула важность раннего выявления редких наследственных заболеваний (на сегодняшний день их насчитывается более 7000) и благоприятные условия российской модели педиатрической помощи детям для реализации этой задачи благодаря регулярному мультисистемному диспансерному наблюдению за детьми. Согласно приказу Минздрава России от 10.08.2017 № 514н «О порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних» в Российской Федерации ребенку проводится 105 осмотров педиатром и врачами узких специальностей, 25 дополнительных обследований, при этом за первые 24 мес жизни предусмотрено 12 посещений врачей. Л.С. Намазовой-Барановой были анонсированы методические рекомендации, разработанные Союзом педиатров России, по выявлению пациентов с редкими болезнями в ходе проведения профилактических осмотров. Рекомендации нацелены на повышение «орфанной настороженности» специалистов первичного звена. Были продемонстрированы основные блоки, освещенные в рекомендациях: обширная информация по нормам в педиатрии, алгоритмы осмотров детей в строго декретированные сроки, включая чек-лист обязательных вопросов от врача, «красные флажки», позволяющие заподозрить наличие редкого заболевания, а также собраны показания для направления ребенка к генетику.

В следующем докладе врач-невролог **Евгения Владимировна Снегова** сделала акцент на ключевых моментах, на которые следует обращать внимание при врачебных осмотрах, чтобы своевременно заподозрить течение «мягких» поздних форм миопатий. При диспансерном наблюдении детей без выраженных клинических проявлений повышение трансаминаз должно побудить врача оценить уровень креатинфосфокиназы (КФК). Повышение КФК является патогномичным признаком миопатий у детей. Эксперт также перечислила двигательные тесты, которые необходимо выполнить пациенту при подозрении на миопатию:

- поднятие рук над головой;
- принятие вертикального положения из положения наклона вперед;
- вставание с низкого стула;
- вставание без помощи рук из положения лежа на спине;
- подпрыгивание на месте;
- ходьба вверх/вниз по лестнице;
- поднятие ног в положении лежа;
- вставание с корточек.

Докладчиком был представлен клинический пример двух пациентов (сибсов) с жалобами на умеренное стойкое повышение трансаминаз при отсутствии иных клинических данных. При проведении дообследования отмечалось умеренное повышение уровня КФК-МВ (изофермента КФК, характерного для ткани сердечной мышцы), что натолкнуло на мысль о течении миопатии. Обоим детям по результатам углубленного обследования (снижение активности альфа-глюкозидазы до 0,15 и 0,25 мкмоль/л/ч, 2 мутации в гене GAA в гетерозиготном состоянии) выставлен диагноз «гликогеноз II типа (болезнь Помпе)». Докладчиком подчеркивается важность своевременной постановки этого диагноза в связи с наличием ферментозаместительной терапии.

Профессор, д.м.н. **Нато Джумберовна Вашакмадзе** в своем докладе продемонстрировала наиболее распространенные клинические проявления мукополисахаридоза I типа (МПС I) с клиническими примерами из практики. При МПС I наблюдаются характерные поражения костно-суставной системы: укорочение и утолщение длинных костей, тугоподвижность в суставах с дальнейшим развитием множественных контрактур, клешневидная деформация кисти, карпальный туннельный синдром. Иногда такие поражения могут запутать практикующих врачей и направить по неверному диагностическому пути, что было продемонстрировано в первом клиническом случае с девочкой, длительно наблюдавшейся у ревматологов с диагнозом «ювенильная склеродермия». Однако после ряда дополнительных обследований был установлен и подтвержден диагноз МПС I (синдром Шейе, мягкий фенотип). Важным аспектом при постановке диагноза является сочетание набора клинических проявлений, в том числе поражения клапанов сердца, пупочная/паховая грыжа, грубые черты лица, помутнение роговицы и др. В другом клиническом примере был продемонстрирован ребенок с МПС I, у которого впервые был заподозрен диагноз в 6 мес из-за помутнения роговицы.

В завершение симпозиума к.м.н. травматолог-ортопед **Полина Вячеславовна Очирова** рассказала о поражениях опорно-двигательного аппарата у детей с МПС I: в верхнешейном отделе позвоночника описаны цервикальный стеноз, дислокация позвонков C1–C2, кифолордоз, в грудопоясничном отделе — увеличение физиологического кифоза, изменение формы позвонков, прогрессирующая деформация. По представленным данным международного регистра МПС I, кифотическая деформация отмечается у 70% пациентов с синдромом Гурлер и до 21% с синдромом Шейе, карпальный туннельный синдром чаще встречается при синдроме Шейе — до 51%. Были продемонстрированы клинические случаи из хирургической практики. В первом клиническом примере представлена девочка с МПС I (синдром Гурлер) с жалобами на нарастающие контрактуры верхних и нижних конечностей, деформацию позвоночника, болевой синдром в области шеи, ограничение при ходьбе, быструю усталость после нагрузок. По данным рентгенологического обследования отмечались гидроцефалия в стадии компенсации и сужение позвоночного канала на уровне краниовертебрального и грудопоясничного переходов. Данные за миелопатию не отмечались, поэтому была выбрана тактика наблюдения без оперативного вмешательства. Во втором клиническом примере представлен ребенок с МПС I с прогрессирующей кифотической деформацией позвоночника. Проводилось оперативное лечение с декомпрессией на вершине деформации на уровне грудопоясничного перехода с поsegmentной коррекцией, продемонстрирована динамика на фоне проведенного оперативного вмешательства. В завершающем клиническом случае была представлена девочка с МПС I (синдром Гурлер – Шейе) со стенозом позвоночного канала на уровне позвонков C1–C3, нестабильностью на уровне краниовертебрального перехода, миелопатией шейного отдела позвоночника с развитием спастического тетрапареза. Проводилось оперативное вмешательство с положительным эффектом по неврологическому статусу и двигательной функции.

Для таких заболеваний, как МПС I типа и болезнь Помпе, разработано патогенетическое лечение, способное улучшить как качество жизни детей, так и прогноз заболевания. Важно иметь настороженность прежде всего докторам первичного звена для раннего распознавания симптомов такой редкой патологии.

**Второй симпозиум — «Болезнь Ниманна – Пика типа А/В: сложности диагностики и возможности терапии»** — был посвящен вопросам диагностики и лечения болезни Ниманна – Пика типов А, А/В, В.

В начале симпозиума со вступительным словом выступила д.м.н. врач-генетик **Екатерина Юрьевна Захарова**, которая подчеркнула важность осведомленности о данной патологии в связи с внедрением в практику ферментозаместительной терапии и потенциальной возможностью в значимой мере улучшить качество жизни пациентов.

С первым докладом выступила д.м.н., профессор **Нато Джумберовна Вашакмадзе**. Были продемонстрированы клинические проявления болезни Ниманна – Пика типов А, А/В, В и их широкий спектр по степени выраженности от тяжелых форм с летальным исходом в раннем возрасте до «мягких», диагностируемых у детей и взрослых. Н.Д. Вашакмадзе подчеркнула, что любая комбинация симптомов спленомегалии, гепатомегалии, интерстициальных заболеваний легких, тромбоцитопении,

нарушений в работе желудочно-кишечного тракта должна насторожить врача и предположить течение данной патологии. Представлены клинические примеры с выступающей на первый план симптоматикой в виде гепатоспленомегалии.

Первый пример — ребенок с жалобами на выраженную гепатоспленомегалию с раннего возраста, диффузную мышечную гипотонию и задержку психомоторного развития. При проведении углубленного обследования отмечалось снижение активности сфингомиелиназы, по данным молекулярногенетического обследования подтвержден диагноз «болезнь Ниманна – Пика, тип А/В».

Во втором клиническом примере профессор рассказала о ребенке 11 мес с жалобами на отставание в нервно-психическом развитии и увеличение живота. Из анамнеза известно, что в раннем возрасте была тяжелая конъюгационная желтуха, гепатоспленомегалия с возраста 1 мес, при офтальмологическом осмотре выявлен симптом «вишневой косточки», при дообследовании — резкое снижение сфингомиелиназы, повышение концентрации лизосфингомиелина (94 г/мл). В экзоне 3 гена *SMPD1* обнаружен ранее не описанный вариант нуклеотидной последовательности *c.1155del (p.Cys387Valfs\*9)* в гомозиготном состоянии, диагностирована болезнь Ниманна – Пика, тип А/В.

Следующий клинический пример был освещен в контексте еще одного грозного клинического проявления в рамках течения дефицита кислой сфингомиелиназы — интерстициальной болезни легких. В этом клиническом примере описан мальчик с жалобами на боли в животе и периодические эпизоды лихорадки. В анамнезе частые рецидивирующие бронхиты, по поводу чего ребенок наблюдался у аллергологов. При проведении компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки в возрасте 4 лет диагностирована интерстициальная болезнь легких. У ребенка был выявлен дефицит кислой сфингомиелиназы, подтверждены два патогенных варианта гена *SMPD1* (*p.W32X/p.L225P*). Выставлен диагноз «болезнь Ниманна – Пика, тип В».

Третьим неспецифическим, но повышающим настороженность по поводу болезни Ниманна – Пика симптомом является задержка роста. Представлены два клинических примера, где дети обращались с жалобами на задержку полового развития и роста. При осмотре были выявлены спленомегалия, лимфаденопатия, интерстициальная болезнь легких, дислипидемия в биохимическом анализе крови. В обоих клинических случаях установлен диагноз «болезнь Ниманна – Пика, тип В» на основании снижения активности фермента кислая сфингомиелиназа, мутации в гене *SMPD1*.

Следующий докладчик, д.м.н., профессор **Андрей Николаевич Сурков**, представил клинический случай ребенка с внутриутробной пневмонией в анамнезе, задержкой внутриутробного развития, у которого с рождения была выявлена прогрессирующая гепатомегалия. В последующем у мальчика отмечались рецидивирующие бактериальные инфекции (отиты, пневмонии), в 2 года по данным ультразвуковой диагностики впервые выявлена спленомегалия. В биохимическом анализе: цитоллиз, гиперхолестеринемия, повышение триглицеридов. У ребенка в возрасте 7 лет отмечались признаки портальной гипертензии, по данным фиброэластометрии — изменения печени, характерные для цирротической трансформации. По КТ органов грудной клетки выявлена интерстициальная болезнь легких. По данным офтальмоскопии — симптом «вишневой косточки». Проведена тандемная масс-спектрометрия: снижение активно-

сти кислой сфингомиелиназы в сухих пятнах крови — 0,87 мкмоль/л/ч. Молекулярно-генетическое исследование: в экзоне 3 гена *SMPD1* мутация с.1177T>G (p.Trp393Gly) в гомозиготном состоянии. Подтвержден диагноз «болезнь Ниманна – Пика, тип А/В», который включает исключение инфекционных заболеваний (в том числе вирусных гепатитов), злокачественных новообразований и наследственных болезней обмена (недостаточность альфа-1-антитрипсина, болезни накопления гликогена, болезнь Гоше, дефицит лизосомной кислой липазы, болезнь Ниманна – Пика и др.). На примере данного клинического случая А.Н. Сурков продемонстрировал алгоритм дифференциального поиска у пациентов с жалобой на гепатоспленомегалию.

Завершила симпозиум врач-педиатр, врач-генетик **Нина Александровна Краснощекова** с сообщением о международных данных по ферментозаместительной терапии (ФЗТ) препаратом олипудаза альфа у детей с дефицитом кислой сфингомиелиназы типов А/В и В (болезнь Ниманна – Пика типов А/В и В). Препарат позволяет расщеплять сфингомиелин и уменьшать его накопление, что напрямую влияет на клинические проявления заболевания. Докладчик продемонстрировала этапы клинической программы и результаты открытого неконтролируемого клинического исследования ASCEND-Peds фазы I/II препарата олипудаза альфа у детей. Препарат переносился пациентами хорошо, все участники исследования ASCEND-Peds получали препарат согласно режиму постепенного повышения дозы в течение не менее 16 нед с начальной дозой 0,03 мг/кг до достижения поддерживающей дозы 3,0 мг/кг и продолжали лечение в долгосрочном исследовании. 88%

наблюдаемых нежелательных явлений (НЯ) были легкой или средней степени тяжести (пирексия, кашель, рвота, диарея, головная боль, тошнота и т.д.). Большая часть НЯ, связанных с лечением, была расценена как инфузионные реакции. Ни один из пациентов не выбыл из исследования в связи с развитием НЯ. Показательна динамика по уменьшению объема (кратность превышения нормы) селезенки: у 19 из 20 пациентов к 52-й нед отмечалось клинически значимое уменьшение объема селезенки на > 30%, среднее процентное уменьшение объема селезенки —  $49,2 \pm 9,7\%$ ,  $p < 0,0001$ . У 10 пациентов с исходной гепатомегалией тяжелой степени наблюдалось снижение тяжести до средней степени к 52-й нед (среднее процентное уменьшение объема печени (кратность превышения нормы) —  $40,6 \pm 9,4\%$ ,  $p < 0,0001$ ). Функция дыхания, оцененная как % от должного значения диффузионной способности легких по монооксиду углерода, улучшилась на  $32,9 \pm 29,1\%$ ,  $p = 0,005$ . Улучшились показатели роста: среднее увеличение z-оценки роста  $+0,56$ ,  $p < 0,0001$ . При применении олипудаза альфа наблюдалось улучшение и других клинических показателей, патологически измененных при исходной оценке (липидный профиль, уровень АЛТ и АСТ, количество тромбоцитов и др.). Н.А. Краснощекова отметила, что улучшения, наблюдавшиеся в течение первого года лечения, сохранялись или еще более усиливались в течение второго года лечения. В финале докладчик подчеркнула, что крайне важно повышать осведомленность медицинского сообщества о современных возможностях диагностики болезни Ниманна – Пика типа А/В в связи с современными возможностями лечения заболевания.