

Междисциплинарный Совет экспертов: «Неврологические аспекты гипофосфатазии. Накопленный опыт и открытые вопросы»

16 декабря 2017 г. в Москве состоялось заседание междисциплинарного Совета экспертов: «Неврологические аспекты гипофосфатазии. Накопленный опыт и открытые вопросы».

Актуальным и крайне важным направлением развития современной медицины является лечение орфанных заболеваний у детей. В последние годы этому вопросу уделяется все больше внимания, однако в силу своей редкости многие болезни остаются недостаточно изученными и требуют междисциплинарного подхода при постановке диагноза и решении тактики ведения пациентов.

К числу таких заболеваний относится гипофосфатазия — наследственная патология обмена веществ, при которой нарушается минерализация костной ткани. При этом поражение опорно-двигательного аппарата зачастую сочетается с другими проявлениями, в том числе неврологическими, включая судороги, задержку психомоторного развития, формирование краниосиностаза и других тяжелых нарушений.

В состав рабочей группы междисциплинарного Совета вошли эксперты ведущих федеральных центров — специалисты, занимающиеся проблемой гипофосфатазии и имеющие практический опыт ведения таких пациентов в России.

Участники Совета:

- *Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна*, директор НИИ педиатрии, заместитель директора ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, д.м.н., профессор, академик РАН;
- *Воинова Виктория Юрьевна*, генетик, главный научный сотрудник отделения клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва), д.м.н., профессор;
- *Захарова Екатерина Юрьевна*, генетик, заведующая лабораторией наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва), д.м.н., профессор;
- *Иванов Вадим Петрович*, нейрохирург детского нейрохирургического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург);
- *Кузенкова Людмила Михайловна*, невролог, заведующая отделением психоневрологии и психосоматической патологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (Москва), д.м.н., профессор;
- *Куренков Алексей Львович*, невролог, ведущий научный сотрудник отделения психоневрологии и психосоматической патологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (Москва), д.м.н.;

- *Мазеркина Надежда Александровна*, эндокринолог, ведущий научный сотрудник отделения детской нейрохирургии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» (Москва), д.м.н.;
- *Маргиева Теа Валикоевна*, нефролог, заведующая отделением нефроурологических, метаболических болезней и заместительной почечной терапии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (Москва), к.м.н.;
- *Попович София Георгиевна*, невролог отделения психоневрологии и психосоматической патологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (Москва);
- *Сатанин Леонид Александрович*, нейрохирург, научный сотрудник отделения детской нейрохирургии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» (Москва), к.м.н.;
- *Соснина Ирина Брониславовна*, невролог, заместитель главного врача по медицинской части ГУЗ «Консультативно-диагностический центр для детей» (Санкт-Петербург), к.м.н.

В ходе Совета прошла дискуссия и сформулировано мнение экспертов по отдельным вопросам.

1. Неврологическая симптоматика у пациентов с гипофосфатазией

— Существует ли понимание роли щелочной фосфатазы в деятельности нервной системы у врачей-неврологов? Как часто и при каких состояниях в неврологии оценивается активность щелочной фосфатазы?

Гипофосфатазия (ГФФ) — наследственное метаболическое заболевание, при котором в результате мутации в гене *ALPL* нарушается активность фермента — щелочной фосфатазы (ЩФ). Основное клиническое проявление заболевания — нарушение минерализации костной ткани с деформацией опорно-двигательного аппарата и поражением зубочелюстной системы с потерей зубов, однако, при детальном обследовании пациентов с ГФФ нередко выявляются поражения нервной системы различной степени тяжести. Иногда неврологическая симптоматика начинает преобладать в общей клинической картине течения болезни.

Патогенез развития неврологических осложнений при ГФФ связан с участием ЩФ в метаболизме витамина B_6 . Одним из субстратов ЩФ является основная циркулирующая форма витамина B_6 — пиридоксаль 5-фосфат. При ГФФ, когда активность фермента снижается, пиридоксаль 5-фосфат не способен проникать через

гематоэнцефалический барьер, что приводит к дефициту витамина В₆ в центральной нервной системе и угнетению синтеза нейромедиаторов, в частности гамма-аминомасляной кислоты. Этот патогенетический механизм достаточно хорошо изучен и лежит в основе развития пиридоксинзависимых судорог у пациентов с ГФФ.

Участники Совета обратили внимание, что зачастую пиридоксинзависимые судороги у детей раннего возраста не подвергаются анализу с точки зрения причины их возникновения: судороги купируются введением витамина В₆, и ребенок уходит из под наблюдения специалиста без верификации окончательного диагноза.

Повсеместной и крайне важной проблемой остается отсутствие осведомленности врачей о том, что активность ЩФ зависит от возраста и пола пациента. Важно обращать внимание не только на верхнюю, но и на нижнюю границу нормы, которая тем выше, чем активнее в данный момент рост ребенка и накопление костной массы.

Задача клинической лаборатории — калибровка биохимических анализаторов с целью предоставления корректных значений активности фермента относительно верхних и нижних границ нормы. Только при этом условии врач сможет адекватно оценить значение активности ЩФ и заподозрить диагноз гипофосфатазии при проведении дифференциальной диагностики.

Стоит отметить, несмотря на то, что снижение активности ЩФ является обязательным условием для развития заболевания, в реальной клинической практике не всегда прослеживается четкая корреляция между степенью снижения активности ЩФ и тяжестью клинических проявлений ГФФ.

— *Как дифференцировать неврологические симптомы, характерные для гипофосфатазии, с таковыми при других заболеваниях — задержкой психомоторного развития, судорогах, внутричерепной гипертензии, краниосиностоze, мышечной слабости, других признаках и симптомах?*

По данным проведенных исследований, помимо участия в метаболизме витамина В₆ в головном мозге и синтезе нейромедиаторов, ЩФ отвечает за процесс миелинизации нервных волокон и стабилизации синапсов; оказывая влияние на метаболизм АТФ, принимает участие в анаэробном гликолизе при гипоксии головного мозга. Такая важная роль ЩФ в развитии и функции нервной системы может объяснять высокую частоту неврологических осложнений у пациентов с ГФФ, когда активность фермента угнетена. При этом неврологические проявления не обладают какой-либо специфичностью и часто встречаются в практике детского невролога: судороги, задержка физического и психомоторного развития, дефицит внимания, мышечная слабость, быстрая утомляемость, внутричерепная гипертензия и другие нарушения.

Для более глубокого понимания патогенеза гипофосфатазии в целом и развития осложнений со стороны нервной системы в частности требуется дальнейшее изучение роли ЩФ в организме человека.

Отдельного внимания заслуживают краниосиностоzy. По данным опубликованных наблюдений, частота этого осложнения при тяжелых формах гипофосфатазии может достигать 30%. При этом для краниосиностоzy при ГФФ характерен полиморфизм и прогрессирующее течение, что требует совместного ведения пациентов как неврологами, так и нейрохирургами на протяжении всей жизни пациента с целью контроля развития осложнений и решения тактики ведения.

2. Диагностика и тактика ведения пациентов с ГФФ с неврологической симптоматикой

Критерии постановки диагноза гипофосфатазии

В ходе Совета эксперты обсудили такую важную тему, как критерии постановки диагноза. В соответствии с международными и российскими клиническими рекомендациями по ведению пациентов с ГФФ, наличие клинических проявлений заболевания в сочетании со стойким снижением активности ЩФ является достаточным основанием для постановки диагноза.

Для дополнительного подтверждения диагноза всем пациентам проводят генетическое исследование для выявления мутации в гене *ALPL*. На данный момент описано 349 мутаций, и их число с каждым годом растет по мере выявления и обследования новых пациентов. При этом существуют пациенты, у которых не удается обнаружить мутацию в гене *ALPL* с применением стандартного метода секвенирования.

Клинический генетик Е.Ю. Захарова выразила мнение, которое поддержали все эксперты, что в такой ситуации для уточнения диагноза показано проведение полноэкзомного секвенирования. Этот метод имеет большую информативность в сравнении с исследованием только одного гена или группы генов (генетические панели), применение которых становятся все менее актуальной методикой в диагностике наследственных заболеваний.

Наследование мутации может происходить как по аутосомно-доминантному, так и аутосомно-рецессивному пути, что приводит к широкому спектру выявляемых генотипических вариантов, и одним из открытых вопросов является корреляция между генотипом и фенотипом пациентов с ГФФ.

В качестве возможного направления для решения этой проблемы Совет рекомендовал создание единого регистра пациентов в России с фиксацией фенотипических проявлений, биохимических показателей, результатов генетического обследования и последующим анализом полученных данных с участием в том числе экспертов международного уровня.

Эксперты также пришли к выводу, что для всесторонней оценки пациентов при обследовании, постановки диагноза и последующего динамического наблюдения необходимо разработать шкалу (проверочный лист) с основными признаками и симптомами ГФФ, при этом симптомы могут быть ранжированы по клинической значимости. Кроме того, важно определить временные интервалы для тех или иных обследований. В проверочный лист можно будет вносить данные о текущем состоянии пациента, заключения профильных специалистов и результаты инструментального обследования, что в совокупности позволит сделать вывод о тяжести текущего состояния и прогрессировании заболевания.

Тактика ведения пациентов с ГФФ при наличии симптомов поражения нервной системы

Каждый конкретный пациент с ГФФ с выявленными неврологическими проявлениями должен быть проконсультирован по показаниям профильными специалистами — неврологом, epileптологом, клиническим генетиком, психологом, окулистом, нейрохирургом. В зависимости от выявленных нарушений проводится индивидуальный выбор тактики лечения, например подбор противосудорожной терапии, назначение специфической терапии, решаются вопросы об оперативном лечении, необходимости инициации ферментзаместительной терапии.

В случае затруднений при постановке диагноза и выбора метода лечения решения должны приниматься врачебным консилиумом.

Краниосиностозы при ГФФ.

Объем обследования для выбора тактики ведения. Необходимость хирургического лечения: показания и противопоказания

По наблюдению Л.А. Сатанина из собственной клинической практики, наиболее частой жалобой у пациентов с ГФФ, с точки зрения нейрохирурга, является нарушение формирования костей свода черепа. В большинстве случаев это не требует радикальных методов лечения, но должно вызывать настороженность и требует наблюдения врачей разных специальностей — генетиков, неврологов, окулистов, нейрохирургов.

В опубликованном описании серии из 20 случаев ГФФ у 7 пациентов зафиксировано развитие краниосиностоза, при этом 4 пациентам потребовалось оперативное лечение. Краниосиностоз при ГФФ носит вторичный характер, в основе проблемы — нарушение кальций-фосфорного обмена и формирования костей черепа. Как и при других заболеваниях с нарушением обмена, данное осложнение при ГФФ не может быть выявлено при рождении ребенка, а формируется с возрастом: таким образом, крайне важно динамическое наблюдение за ребенком с целью предотвращения развития тяжелых осложнений.

Краниосиностозы при ГФФ характеризуются:

- полиморфностью, т.е. неспецифичностью: затронуты могут быть любые швы или их сочетания, вплоть до формирования пансиностоза;
- прогрессированием с течением времени;
- возможностью формирования мальформации Киари с дистопией миндалин мозжечка и нарушением оттока ликвора; в крайних случаях — развитие синингомиелии и гидроцефалии.

Патоморфология развития краниосиностозов при ГФФ до конца не ясна. Предположительно процесс формирования может быть связан с нарушением обмена кальция. При ГФФ нарушается утилизация кальция костной тканью, как следствие, возникает гиперкальциемия, что клинически проявляется очагами эктопической кальцификации. Чаще всего страдают почки (нефрокальциноз), но очаги могут быть любой локализации. Накопление кальция может происходить в швах черепа, что вызывает их преждевременное закрытие и в конечном итоге приводит к основному осложнению краниосиностозов — повышению внутричерепного давления (ВЧД).

Известны 3 основные причины повышения ВЧД при формировании краниосиностоза у пациентов с ГФФ:

- 1) краниоцеребральная диспропорция — несоответствие объема полости черепа объему растущего головного мозга;
- 2) нарушение ликворциркуляции за счет мальформации Киари;
- 3) стеноз отверстия основания черепа за счет утолщения костной ткани, что может вызывать нарушение оттока крови и приводить к венозной гипертензии.

Повышение ВЧД с клиническими проявлениями в виде менингеальных симптомов является главным показанием к оперативному лечению, поэтому важной задачей лечащего врача является своевременная диагностика этого синдрома:

- путем динамического измерения окружности головы с фиксацией прироста;

- регулярных консультаций окулистом для оценки состояния сосудов глазного дна;
- МРТ головного и спинного мозга при наличии подозрения на развитие краниостеноза;
- специальных методов исследования для измерения ВЧД, доступных в специализированных нейрохирургических центрах.

Таким образом, пациент с подозрением на ГФФ должен получить консультацию клинического генетика и невролога, а при выявлении повышенного ВЧД в сочетании с выраженной клинической картиной должен быть направлен к нейрохирургу для решения вопроса о тактике ведения и возможном оперативном вмешательстве.

3. Маршрутизация больных ГФФ с неврологической симптоматикой

— Можно ли рассматривать врачей-неврологов в качестве ключевых специалистов для диагностики и ведения пациентов с ГФФ?

С учетом высокой частоты встречаемости и разнообразия неврологической симптоматики у пациентов с ГФФ эксперты единогласно сошлись во мнении, что врачи-неврологи должны быть обязательно вовлечены как профильные специалисты в процесс обследования и ведения всех пациентов с ГФФ.

— Пациенты с какими неврологическими заболеваниями могут быть дополнительно обследованы с целью дифференциальной диагностики с ГФФ?

Неспецифичность неврологических симптомов не позволяет выделить узкую группу пациентов определенной нозологии для проведения дифференциальной диагностики с ГФФ. Важно при проведении биохимического исследования крови обращать внимание на падение активности ЩФ относительно нижней границы нормы в сочетании с темповой задержкой психоречевого и физического развития, судорогами (особенно фармакорезистентными), неврологической симптоматикой и нарушениями опорно-двигательного аппарата (рахитоподобными деформациями).

— В какие центры экспертизы необходимо направлять пациентов для подтверждения диагноза и оказания специализированной помощи в случае подозрения на ГФФ?

Все присутствовавшие эксперты как представители федеральных и региональных центров подтвердили возможность направления пациентов с ГФФ для подтверждения диагноза, проведения всестороннего обследования и оказания специализированной помощи в следующие учреждения:

- ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (Москва);
- Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва);
- ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва);
- ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург);
- ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» (Москва);
- ГУЗ «Консультативно-диагностический центр для детей» (Санкт-Петербург).