



УДК 616.831.29-039-053.2(477)

«Журнал НАМН України» | 2021 | т. 27 | № 2 | С. 140–148

<https://doi.org/10.37621/JNAMSU-2021-2-8>

Проблемні питання орфанних захворювань нервової системи у дітей

Ю. Г. Антипкін, **Л. Г. Кирилова**,
О. О. Мірошников, **О. О. Юзва**,
О. О. Доленко, **О. В. Берегела**

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О. М. Лук'янової НАМН України», вул. Платона Майбороди, 8, Київ 04050, Україна

Проблема ранньої діагностики та лікування орфанних (рідкісних) захворювань є не повністю вирішеною в сучасній медичній спільноті. Переважно це обумовлено тим, що деякі захворювання з даної когорти захворювань мають частоту менше ніж 1:1 000 000. В більшості випадків діагноз встановлюється через тривалий час після захворювання, часто при наявних незворотних змінах в організмі. Відділення психоневрології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О. М. Лук'янової НАМН України» займається діагностикою та лікуванням орфанних захворювань з 2012 року і має значний досвід в діагностиці та лікуванні орфанних захворювань у дітей, перебіг 80 % з яких супроводжується ураженням нервової системи. Велика кількість орфанних захворювань у дітей перебігають під клінічними «масками» таких захворювань, як дитячий церебральний параліч, гідроцефалія, епілепсія, розумова відсталість та розлади аутистичного спектра. Важливо, щоб спеціаліст в галузі педіатрії був насторожений стосовно орфанних захворювань і підходив до діагностики зі сторони етіології та патогенезу розвитку, а не клінічних проявів. В останні роки активно досліджуються та впроваджені у практику сучасні методи діагностики, такі як магнітно-резонансна терапія, магнітно-резонансна спектроскопія, секвенування наступної генерації (next generation sequencing, NGS), повноекзомне секвенування (whole exome sequencing, WES) та повногеномне секвенування (whole genome sequencing, WGS). Але залишається чимало відкритих питань стосовно інтерпретації отриманих результатів та алгоритмів ранньої діагностики і клінічного маршруту пацієнтів. В даній публікації ми хотіли б поділитися досвідом діагностики та лікування орфанних захворювань з урахуванням сучасних методів та протоколів, заснованих на власних спостереженнях та міжнародних наукових джерелах. Наводимо приклад рідкісного (орфанного) захворювання, спричинено-

Problematic issues of orphan diseases of the nervous system in children

Yurii H. Antypkin, **Lyudmyla G. Kirillova**,
Oleksandr O. Miroshnikov,
Oleksandr O. Yuzva, **Oleksiy O. Dolenko**,
Olia V. Beregela

SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology names after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine", Platon Maiboroda Str., 8, Kyiv 04050, Ukraine

The problem of early diagnosis and treatment of orphan (rare) diseases is unresolved in the world medical community. This is mainly due to the fact that some of this cohort of diseases have an incidence of less than 1:1,000,000. In most cases, the diagnosis is made after the height of the disease and quite often in the presence of irreversible changes. Department of Psychoneurology, State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after acad. O. M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine» has been engaged in the diagnosis and treatment of orphan diseases since 2012 and has experience in the diagnosis and treatment of orphan diseases, 80 % of which are manifested by neurological symptoms. A large number of orphan diseases in children occur under the clinical «masks» of diseases such as cerebral palsy, hydrocephalus, epilepsy, mental retardation and autism spectrum disorders. It is important that the pediatrician be vigilant about orphan diseases and approach the diagnosis from the etiology and pathogenesis of development, rather than clinical manifestations. In recent years, doctors have armed themselves with modern diagnostic techniques such as MRI, MR spectroscopy, next generation sequencing (NGS), whole exome sequencing (WES), and whole genome sequencing (WGS). But the question remains about the interpretation of the results obtained, the algorithm for early diagnosis and the patient's clinical route. In this publication, we would like to share our experience in the diagnosis and treatment of orphan diseases, taking into account modern protocols and data based on our own observations and international scientific sources. We give an example of a rare (orphan) disease caused by a POLG mutation and describe the entire diagnostic process from the appearance of the first

го POLG мутацією та описуємо весь діагностичний процес від появи перших проявів захворювання до встановлення остаточного діагнозу.

Ключові слова: орфанні захворювання, перинатальна неврологія, мітохондріальні захворювання, лейкоцистоз, повне екзомне секвенування.

Для цитування: Антипкін ЮГ, Кирилова ЛГ, Мірошников ОО, Юзва ОО, Доленко ОО, Берегела ОВ. *Проблемні питання орфанних захворювань нервової системи у дітей. Журнал Національної академії медичних наук України.* 2021;27(2):140–148. DOI: 10.37621/JNAMSU-2021-2-8.

Стаття надійшла до редакції 21.07.2021
Направлена на рецензування 26.07.2021
Прийнята до друку 29.07.2021

symptoms of the disease to the establishment of the final diagnosis.

Keywords: orphan diseases, perinatal neurology, mitochondrial diseases, leukodystrophies, complete exome sequencing.

For citation: Antypkin YuN, Kirillova LG, Miroshnikov OO, Yuzva OO, Dolenko OO, Beregela OV. *Problematic issues of orphan diseases of the nervous system in children. Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.* 2021;27(2):140–148. <https://doi.org/10.37621/JNAMSU-2021-2-8>.

The article was received 21.07.2021
For review, 26.07.2021
Accepted for publication on 29.07.2021



ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Антипкін Юрій Геннадійович – д. м. н., проф. акад. НАМН України, директор інституту, ORCID: 0000-0002-8018-4393.

ВІДДІЛЕННЯ ПСИХОНЕВРОЛОГІЇ ДЛЯ ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ

Кирилова Людмила Григорівна – д. м. н., керівник відділення, ORCID: 0000-0002-9879-1132;

Мірошников Олександр Олександрович – к. м. н., старший науковий співробітник, ORCID: 0000-0002-7614-6335;

Юзва Олександр Олександрович – молодший науковий співробітник, ORCID: 0000-0002-0918-4788;

Берегела Ольга Василівна – лікар, ORCID: 0000-0002-3040-698X.

ТОВ «ЛАБОРАТОРІЯ УЛЬТРАГЕНОМ»

Доленко Олексій Олегович – к. м. н., директор, ORCID: 0000-0001-7508-3160.



INFORMATION ABOUT AUTHORS

Yurii H. Antypkin – Dr. Sci. (Medicine), Prof., Full Member of the NAMS of Ukraine, Director, ORCID: 0000-0002-8018-4393.

DEPARTMENT PSYCHONEUROLOGY FOR CHILDREN

Lyudmyla G. Kirillova – Dr. Sci. (Medicine), Head of the Department, ORCID: 0000-0002-9879-1132;

Oleksandr O. Miroshnykov – Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher, ORCID: 0000-0002-7614-6335;

Oleksandr O. Yuzva – Junior Researcher, ORCID: 0000-0002-0918-4788;

Olia V. Beregela – Doctor, ORCID: 0000-0002-3040-698X.

“LABORATORY ULTRAGENOM” LTD

Oleksiy O. Dolenko – Cand. Sci. (Medicine), Director, ORCID: 0000-0001-7508-3160.

Yurii H. Antypkin 
ORCID: 0000-0002-8018-4393
vsekipag@ukr.net

Загальносвітова тенденція збільшення кількості захворювань, що належать до категорії орфанних (рідкісних), і пацієнтів, які страждають на такі захворювання, свідчить про те, що актуальність даної проблеми з часом буде лише збільшуватися.

Зараз у світі відомо близько 8000 рідкісних захворювань, а кількість пацієнтів з рідкісними захворюваннями становить 6–8 % від усього населення [1]. За даними Європейської організації з рідкісних захворювань (European Organisation for Rare Diseases, EURORDIS), в країнах Євросоюзу зареєстровано близько 30 млн таких пацієнтів [2]. Понад 80 %

рідкісних хвороб мають в основі генетичні порушення, які у 75 % випадків манифестують в ранньому віці, тому більш як 50 % усіх пацієнтів становлять діти. При значній різноманітності етіологічних факторів і клінічних проявів, загальним для більшості орфанних хвороб є значне скорочення тривалості життя пацієнтів. Так, в 35 % випадків вони стають причиною смерті дітей на першому році життя, а ще близько 30 % дітей з орфанними захворюваннями не доживають до 5 років [3]. Майже половина хворих дітей з рідкісними спадковими хворобами страждає затримкою або тяжкими порушеннями нервово-психічного розвитку [4].

Кількість рідкісних хвороб постійно збільшується – у світі щотижня описується 5 нових нозологій. Це пов'язано, як з удосконаленням методів генетичної діагностики, які дозволяють ідентифікувати раніше не описані мутації, так і з погіршенням екології на планеті, спричиненим життєдіяльністю людини [5].

У 1983 році вперше у світі був введений термін «орфанні хвороби», який охоплює рідкісні захворювання, частота яких не перевищує 5 випадків на 10 тис. осіб. Рідкісні або раритетні захворювання у більшості випадків є загрозливими для життя чи хронічно прогресують [6]. В Європейському Союзі захворювання відносяться до раритетних, якщо воно зустрічається з частотою не менше 5 випадків на 10 тис. населення, в США орфаним визнають захворювання, на яке хворіє одна людина з 1500, в Японії – одна з 2500 [7].

15 квітня 2014 року Верховною Радою України ухвалено Закон України № 1213-VII «Про внесення змін до основ законодавства України про охорону здоров'я щодо забезпечення профілактики та лікування рідкісних (орфанних) захворювань», згідно з яким орфанне захворювання визначається як захворювання, яке загрожує життю людини або яке хронічно прогресує, призводить до скорочення тривалості життя громадянина або до його інвалідності, поширеність якого серед населення не частіше ніж 1:2000.

Раніше ніж у нашій державі законодавчі акти, щодо проблеми орфанних захворювань прийняті і в інших країнах: у Сінгапурі – в 1991 році; в Японії – в 1993 році; в Австралії – в 1997 році; у Південній Кореї – в 1995 році; у Канаді – в 1995 році; в Європейському Союзі – в 1995 році [8].

На сьогодні проблема діагностики та лікування орфанних захворювань у дітей залишається важливим завданням сучасної нейропедіатрії. Викликом є встановлення правильного діагнозу та розробки стратегії лікування і наш лікувальний заклад одним з перших в Україні прийняв цей виклик. З 2012 р. відділення психоневрології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О. М. Лук'янової НАМН України» (далі – Інститут) за рішенням вченої ради та наказом директора Інституту академіка НАМН України Ю. Г. Антипкіна носить назву «Відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфаними захворюваннями». За останні 10 років фахівцями відділення опубліковано більш як 30 робіт, присвячених проблемі орфанних захворювань у дітей, раритетним захворюванням та синдромам у дитячій нейропедіатрії.

Особливістю орфанних захворювань є те, що вони нерідко протікають під маскою уражень нервової системи перинатального генезу. Особливо часто вони перебігають з ознаками ураження нервової системи, тому пацієнти звертаються саме до невролога. Однак, через те, що вони рідко зустрічаються в популяції, до постановки діагнозу пацієнти відвідують не одного спеціаліста, а у 40 % випадків рідкісне захворювання неправильно діагностується як мінімум один раз. У зв'язку з цим для пацієнтів з рідкісними захворюваннями середня тривалість часу від початку розвитку симптоматики до встановлення точного діагнозу становить близько 4,8 року [9]. Встановлення помилкового діагнозу або відсутність точного діагнозу погіршує якість життя тисячам пацієнтам з такими захворюваннями.

Зазвичай, адекватна діагностика орфанних захворювань потребує специфічних та фінансово витратних лабораторних (молекулярно-генетичних, біохімічних) та інструментальних методів обстеження, однак все одно на першому місці залишається досвід та майстерність клініциста, який здатний своєчасно запідозрити рідкісне захворювання та спрямувати пацієнта на діагностику. Вперше в Україні проблема орфанних захворювань була піднята корифеєм вітчизняної неврології проф. С. К. Євтушенком на конференції у м. Святогірську: «Багато захворювань залишаються тривалий час невідомими, поки їх не побачить досвідчений клініцист. Ми бачимо те, чого навчив нас учитель. У зв'язку з цим існує необхідність в обміні накопиченим досвідом діагностики та лікування раритетних неврологічних синдромів і захворювань і, можливо, ще не описаних у світовій практиці станів» [10].

Рідкісність орфанних захворювань є значною проблемою для діагностики: лікар за всю свою практику може ніколи й не зіткнутися з орфаним захворюванням. Низьким залишається рівень інформованості медичних працівників про орфанні хвороби: лікар може знати про ці хвороби, але не мати ніякого уявлення про їх клінічні прояви. І при всьому бажанні не може запідозрити орфанне захворювання, навіть коли він бачить пацієнта з типовими проявами. Тому часто від появи перших клінічних ознак захворювання до встановлення правильного діагнозу проходить декілька років.

На базі Інституту фахівці різних профілів мають можливість спостерігати пацієнтів, що страждають на рідкісні захворювання, з різних регіонів України. В останні роки ми відмічаємо збільшення кількості дітей з рідкісними захворюваннями, що звертаються до наших клінік за допомогою.

Ситуація з діагностикою орфанних захворювань в Україні в останні роки багато в чому стала змінюватися на краще, проте все ще залишається складною. Для діагностики орфанних спадкових захворювань мають бути розроблені спеціальні програми, що включають етап селективного скринінгу – при підозрі на наявність таких хвороб проводиться оцінка активності ферменту, дефіцит якого й обумовлює розвиток захворювання. У разі виявлення низької активності ферменту у конкретного пацієнта проводиться ДНК-діагностика з метою виявлення причини захворювання – мутації специфічного гена [11, 12].

До сучасних методів генетичної діагностики на сьогодні відносять [13–20]:

- дослідження каріотипу – діагностика хромосомних аномалій (наприклад, при множинних вадах розвитку);
- хромосомний мікроматричний аналіз (СМА) – при ознаках диморфізму, соматичної патології, вадах розвитку;
- секвенування нової генерації (next generation sequencing, NGS), яке може включати дослідження окремих генів (наприклад, TSC1) або панелі генів;
- повне екзомне секвенування (whole exome sequencing, WES) або повне геномне секвенування (whole genome sequencing, WGS).

Найбільш доступним та економічно вигідним на сьогоднішній день є метод WES. Метод дозволяє виявити успадковані або новоутворені (*de novo*) варіанти нуклеотидної послідовності (однонуклеотидні заміни, невеликі інсерції та делеції), які можуть бути причиною генетичного захворювання. Метод не призначений для визначення фази пар гетерозиготних мутацій, а також для оцінки рівня метилювання або виявлення мутацій в стані мозаїчності. У деяких випадках біоінформатичний аналіз даних дозволяє запідозрити наявність структурних перебудов (мікрodelецій і мікродуплікацій). Однак цей підхід не є рекомендованим методом аналізу варіацій числа копій генів (copy number variation, CNV), і виявлені перебудови підлягають обов'язковому підтвердженню референтним методом (хромосомний мікроматричний аналіз). Дрібні структурні порушення, однабатьківські дисомії та мозаїчні варіанти числа копій генів методом секвенування не виявляються; для цього повинен бути використаний валідований метод хромосомного мікроматричного аналізу. Невиявлення структурних варіантів при секвенуванні не виключає їх наявності у пацієнта. Обстеження батьків пробанда або інших родичів може знадобитися для встановлення походження (успадкований / *de novo*) виявленого варіанта та уточнення його патогенності. Виявлені варіанти аналізуються за допомогою бази даних генетичних варіантів ClinVar та інших баз даних [21, 22]. Варіанти класифікуються відповідно до стандартів та настанов щодо інтерпретації, встановлених Американським коледжем медичної генетики та геноміки (The American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG). Результати досліджень завжди слід інтерпретувати в контексті сімейної історії, анамнезу та поточної інформації про захворювання. Отримані результати обговорюються пацієнтом з лікарем неврологом, що направляє пацієнта на обстеження, та генетиком [23].

Результати генетичного тестування методом NGS дозволяють отримати різні варіанти мутацій у генах, пов'язаних з розвитком орфанних захворювань. Згідно з класифікацією ACMG дані варіанти можуть інтерпретуватися наступним чином [23, 24]:

- патогенний (pathogenic);
- ймовірно патогенний (likely pathogenic);
- варіант невизначеного значення (VUS – variant of uncertain significance);
- ймовірно доброякісний (likely benign);
- доброякісний (benign).

З 2015 року в відділенні Інституту ведеться робота з вивчення орфанних захворювань нервової системи у дітей: генетичних форм епілепсій, епілептичних енцефалопатій та розладів аутистичного спектра [25, 26].

За 2017–2021 рр. генетичне обстеження методом NGS проведено 287 дітям, в т. ч. 94 дітям з епілептичними енцефалопатіями, когнітивними і поведінковими порушеннями в лабораторіях «Invitae» (США) і «Centogene» (Німеччина) [14]. При генетичному тестуванні позитивні результати були отримані у 221 (77,2 %) дітей. Найбільш частими орфанними захворювання виявилися:

- м'язова дистрофія Дюшена і Бекера, викликана мутацією гена *DMD* – 15 дітей;

- нейрофіброматоз, тип 1 з мутацією гена *NF1* – 14 дітей;
- спінальна м'язова аміотрофія з мутацією гена *SMN1* – 12 дітей;
- туберозний склероз з мутацією гена *TSC1* – 12 дітей;
- синдром Драве з мутацією гена *SCN1A* – 6 дітей;
- синдром Ретта з мутацією гена *MECP2* – 4 дитини;
- епілептична енцефалопатія, тип 2 з мутацією гена *CDKL5* – 4 дитини;
- епілептична енцефалопатія, тип 11 з мутацією гена *SCN2A* – 2 дитини;
- синдром Ангельмана з мутацією гена *UBE3A* – 3 дитини.

Як ілюстрацію наводимо приклад клінічного випадку орфанного захворювання у дитини, що перебігало під клінічною маскою вірусного енцефаліту та розладу психомовного розвитку, що прогресує.

Хлопчик М., віком 3 роки 3 місяці, поступив у клініку дитячої психоневрології Інституту зі скаргами матері на поступовий регрес психомовного розвитку, хиткість при ходьбі, періодичний неспокій в нічний час (пароксизмальні стани у вигляді невтішного крику, під час якого не реагує на батьків), підвищення рівня аланінамінотрансферази (АлАТ) і аспартатамінотрансферази (АсАТ).

З анамнезу відомо, що дитина народилась від 2-ї вагітності (старший хлопчик здоровий), 2-х пологів шляхом кесаревого розтину (у зв'язку із сідничним передлежанням). Вага при народженні 3580 г, зріст 55 см. Грудне вигодовування до 1 року. Щеплення за календарем. З інфекційного анамнезу – вітряна віспа у віці 1 року. Сімейний та алергологічний анамнез не обтяжений. Ріс та розвивався відповідно до віку, самостійна хода – з 1 року 1 міс.

З 1 року (через 2 тижні після закінчення грудного вигодовування) з'явилися скарги на неспокійний сон (часто прокидався вночі й плакав). Через 1 місяць, під час відпочинку на морі, у дитини сталася тривала нічна істерика, через 2 години якої дитина самостійно заснула. Наступної ночі істерика повторилась із більшою інтенсивністю, у зв'язку з чим дитина була госпіталізована до педіатричного стаціонару. В загальному аналізі крові було виявлено лімфоцитоз, діагностовано ГРВІ та період дентації. Через кілька днів вночі сталася істерика із закиданням голови та епізодом тонічного напруження кінцівок тривалістю 20–30 с. Дитині проведено електроенцефалографічне дослідження, яке не виявило патології, після чого призначено препарат магнію. Через 3 дні напад повторився, після чого дитина почала рвати волосся на голові. Наступного дня ввечері дитина стала в'ялою, погіршилась ходьба і знову розпочалась істерика після чого дитина заснула у мами на руках. Через годину, коли мама перестала дитину, помітила, що вона не реагує на дотики, при цьому відмічалось підвищення температури до 38 °С, з приводу чого батьки звернулись у лікарню. Стан при поступленні важкий. Свідомість – сопор, зростає вогнищева симптоматика – лівобічний птоз, згладження носогубного трикутника, опущення лівого кута рота, зниження сухожильних рефлексів. Взята на аналіз спин-

номозкова рідина – виявлено цитоз 6/3 кл. Виставлений діагноз – енцефаліт, проведена терапія – зовіракс, дексаметазон. Після 4 днів інтенсивної терапії дитина опритомніла, навички почали відновлюватись. У зв'язку зі змінами лабораторних показників крові (гемоглобін – 113 г/л (референтні значення: 115–170 г/л), тромбоцити – 140×10^9 /л (референтні значення: 150–400 $\times 10^9$ /л), швидкість осідання еритроцитів – 24 мм/год (референтні значення: < 12 мм/год), АлАТ – 263 Од/л (референтні значення: 8–40 Од/л) і АсАТ – 142 Од/л (референтні значення: 10–41 Од/л)) дитині був проведений плазмаферез, також проведено повторно спинномозкову пункцію, яка виявила IgM та IgG до Epstein-Barr Virus, IgG Citomegalovirus, Herpesvirus, type 6 – розпочата терапія в/в введення імуноглобулінів. Виконано магнітно-резонансну томографію головного мозку, патології не виявлено.

Через 2 тижні у задовільному стані дитина була виписана із діагнозом «Міксерпетична інфекція з ураженням центральної нервової системи». Через 3 тижні – дитина знову стала млява, відновилися істерики, у зв'язку з чим повторно госпіталізована у стаціонар – проведена інфузійна терапія глюкозою, фізіологічним розчином, зовіраксом, на фоні якої стан поліпшився та дитина виписана додому.

Через 10 днів батьки вранці помітили у дитини затуманений погляд, істеричну поведінку та сильну слинотечу, здуття живота. Хлопчик повторно госпіталізований до реанімаційного відділення, де розпочата інфузійна та противірусна терапія. Повторна МРТ головного мозку

виявила дифузний набряк лобно-тім'яних часток обох гемісфер. До терапії додано сечогінні препарати та вітаміни групи В. Надалі продовжували виникати кризи з інтервалом від 2 тижнів до 2 міс., що проявлялися істериками, слинотечею, млявістю, слабкістю кінцівок, порушеннями ковтання. Для подальшого обстеження дитина скерована до відділення психоневрології нашого Інституту.

Під час обстеження у відділенні проведено МРТ головного мозку до і після в/в введення парамагнетика, МР-спектроскопія та трактографія. Виявлено МР-ознаки лейкоцистрофії, атрофічного процесу головного мозку, з переважанням вогнищ ураження перивентрикулярно боковим шлуночкам з наступним поширенням на лобові частки та прогресуванням процесу в динаміці (рис. 1).

Помітні зони патологічного МР-сигналу зливного характеру у корі та білій речовині лобно-тім'яних відділів мозку, що поширюються на зовнішні капсули та огорожі, а також перивентрикулярно бічним шлуночкам. Бічні шлуночки розширені, розширені борозни у лобно-тім'яних ділянках, що свідчить про атрофічний процес.

За даними спектроскопії – виражене зниження піку N-ацетиласпартату (NAA), що свідчить про нейроаксональну дегенерацію, помірне підвищення піку міоїнозиту (MI), що свідчить про деструкцію мієліну і холіну (Cho), значне підвищення піку лактату (Lac). МР-трактографія – у всіх провідних шляхах білої речовини показник фракційної анізотропії (FA) – різко понижений,

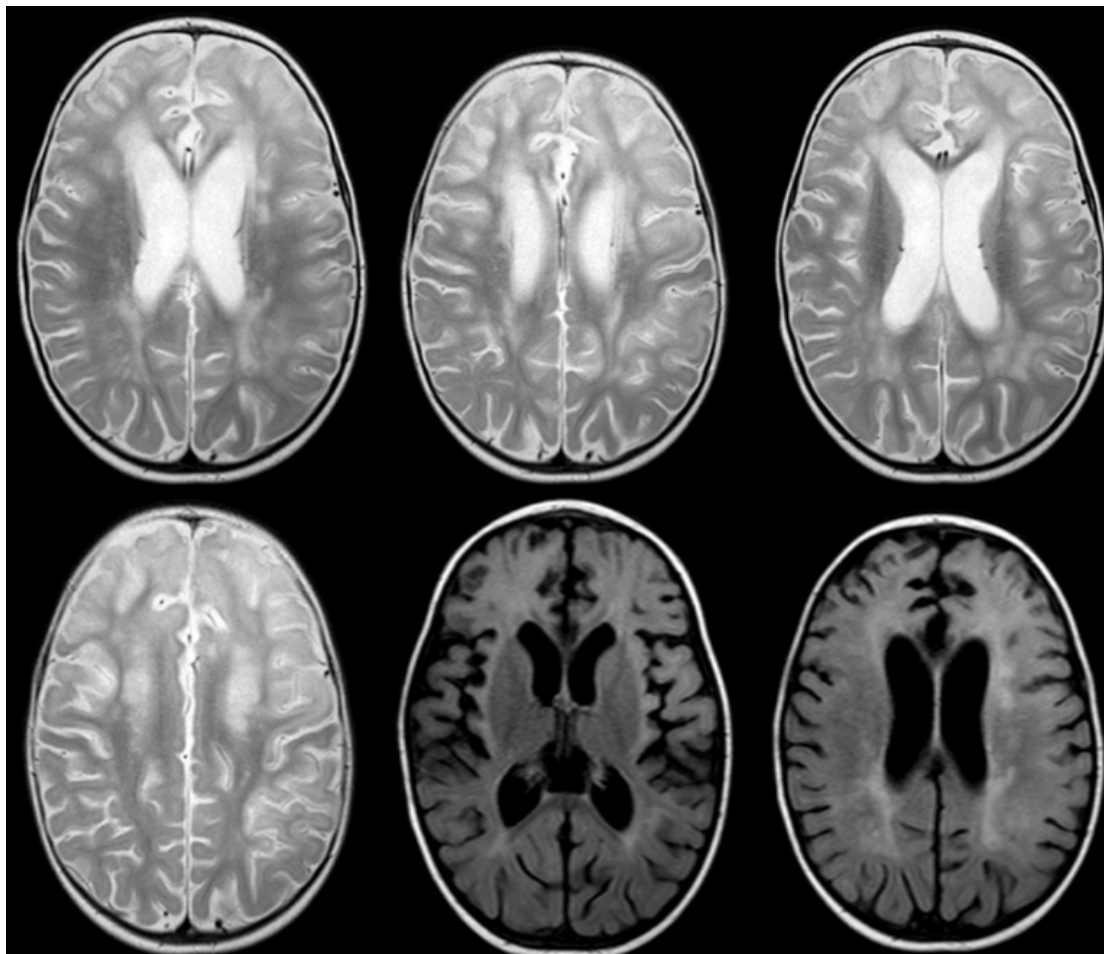


Рис. 1 / Fig. 1. МРТ дитини з мітохондріальним захворюванням, викликаним мутаціями гена POLG / MRI of a child with mitochondrial disease caused by mutations in the POLG gene.

(ADC) – підвищений від помірних до високих значень, що зумовлено демієлінізуювальним процесом. Найбільш ймовірно отримана картина характерна для захворювання з групи лейкодистрофій – хвороби Александра (Alexander disease).

Виявлено підвищення рівня лактату у крові до 4,11 ммоль/л (референтні значення: 0,5–2,2 ммоль/л). Після проведеної терапії з включенням кортикостероїдів та препаратів нейрометаболічної дії дитина виписана з попереднім діагнозом «Прогресивне нейродегенеративне захворювання з групи лейкодистрофій (найбільш ймовірно хвороба Александра)».

Дитина була спрямована на генетичну діагностику методом NGS на обстеження панелі генів, пов'язаних з розвитком лейкодистрофій, яка не виявила патологічних мутацій. Надалі хлопчик обстежений у медико-генетичному центрі м. Харкова – виключено порушення фолатного циклу, ацилкарнітинів, амінокислот.

Протягом наступного року у дитини продовжували виникати періодичні кризи, відмічався поступовий регрес психомовного розвитку, порушення ходи у вигляді хиткості, виражені розлади сну, підвищення рівня трансаміназ, у зв'язку з чим дитина була повторно направлена на обстеження до клінік нашого Інституту.

При повторній госпіталізації дитина у свідомості. Об'єм голови – 52 см (макроцефалія). На огляд реагує неспокоєм. Контакт знижений. Інструкції та прохання не виконує. Знижений зоровий контакт. Стереотипна пове-

дінка (засовує кисти в рот). Мова – говорить окремі слова. Іграшку бере та утримує. Зіниці округлі, D = S, фотореакція наявна. Обличчя асиметричне, носогубні складки D > S. Погляд фіксує. За предметом слідкує добре. Язик в порожнині рота по середній лінії. Ковтання не порушене. При огляді мікродонії м'язів обличчя. М'язовий тонус у кінцівках задовільний D = S. Сухожилльні рефлексів на кінцівках викликаються – живі, S = D. Хода невпевнена, наявна помірна атаксія. Патологічних рефлексів не виявлено. Розлади тазових органів відсутні. В соматичному статусі суттєвих відхилень не виявлено.

Лабораторні обстеження: загальний аналіз крові без відхилень, АлАТ – 189 Од/л (референтні значення: 8–40 Од/л), АсАТ – 192 Од/л (референтні значення: 10–41 Од/л), лактат – 7,45 ммоль/л (референтні значення: 0,5–2,2 ммоль/л), церулоплазмін – 20 мг/дл (референтні значення: 20–35 мг/дл), креатинфосфокіназа – 221,8 Од/л (референтні значення: < 180 Од/л), лактатдегідрогеназа – 391 Од/л (референтні значення: 225–450 Од/л) і гамма-глутамілтрансфераза – 18 Од/л (референтні значення: 5–36 Од/л).

МРТ головного мозку, МР-спектроскопія та трактографія виявили МР-ознаки лейкодистрофії, що прогресує, атрофії головного мозку з ураженням комісуральних трактів. У порівнянні з попереднім обстеженням визначається значне прогресування атрофічного процесу (рис. 2).

Дифузне посилення сигналу від білої речовини лобно-тім'яних відділів мозку та зменшення її об'єму. Відміча-

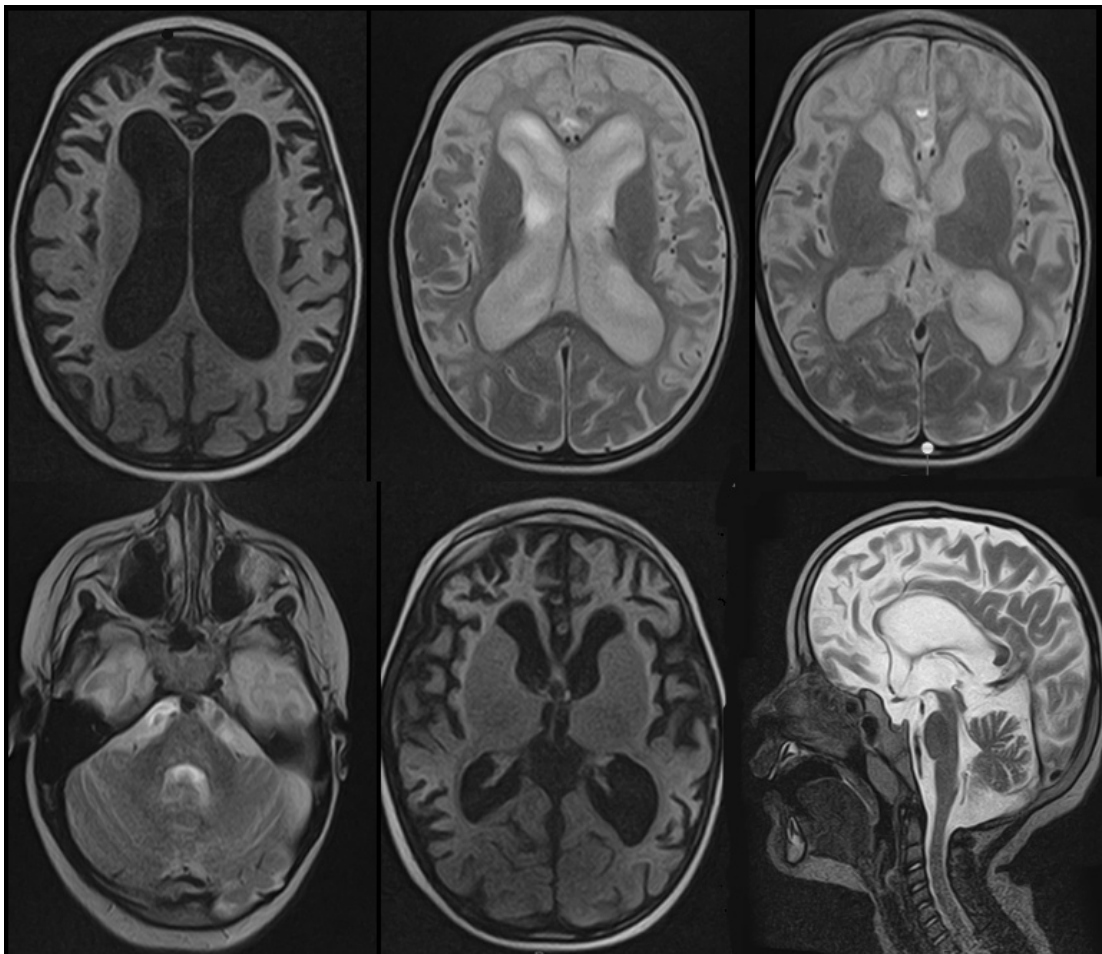


Рис. 2 / Fig. 2.
МРТ тієї ж дитини (через 1 рік) / MRI of the same child (after 1 year).

ються ділянки атрофії кори. Шлуночкова система значно розширена. Мозолисте тіло атрофічно стоншене. У порівнянні з попереднім обстеженням, значне прогресування атрофічного процесу.

Електроенцефалографічний моніторинг у стані неспання та під час нічного сну: відмічається зниження амплітуди та дифузне уповільнення основного ритму. Епілептиформна активність в період неспання та під час сну реєструється з низьким індексом у вигляді спайків і гострих хвиль в лівій центрально-тім'яній, правій центрально-лобній, лівій скроневій, рідше правій скроневій ділянках.

В ході відео-ЕЕГ моніторингу зареєстровано 2 паттерни епілептичних нападів (субклінічні діалектичні напади), які супроводжувалися пробудженням дитини, відкриванням очей, неспокоєм (найбільш вірогідні сенсорні феномени), тривалістю 40 і 30 с. Відмічено появу поліморфних, без вірогідного регіонального початку, білатеральних дельта-хвильових розрядів у лівій потилично-скроневій ітім'яно-центральної ділянках, білатерально – у правійтім'яно-центрально-потиличній, скроневій ділянках, з включенням швидкохвильової активності і спайків.

Дитина консультована гепатологом – підтверджено наявність стеатогепатиту неуточненої етіології та рекомендовано прийом Урсофальку протягом 3 міс.

Враховуючи прогресування ураження нервової системи в вигляді лейкоцистозу, атрофічного процесу головного мозку, системний характер захворювання (ураження печінки), втрату раніше здобутих навичок, лактат-ацидоз, дитині встановлено діагноз «Прогресивне нейродегенеративне захворювання з групи лейкоцистозу (хвороба Канаван? хвороба Александра?)». Для уточнення діагнозу дитину спрямовано на повторне генетичне обстеження методом WES.

Генетичне обстеження методом WES, проведене в лабораторії м. Києва, виявило у хлопчика дві гетерозиготні патогенні мутації гена *POLG*: с.1760С>Т р. (Pro587Leu) та с.752С>Т р. (Thr251Ile). Таким чином, у дитини відмічається явище складної гетерозиготності, що полягає наявності двох або більше різнорідних генетичних варіантів у певному гені, що може спричинити генетичне захворювання в гетерозиготному стані. В разі, якщо обидва патогенні варіанти успадковуються від одного з батьків (цис-варіант, дві мутації в одній копії гена) – захворювання, як правило, не проявляється. В разі, якщо успадкування відбувається від кожного з батьків (транс-варіант, по одній мутації в кожній копії гена) – можливі фенотипові прояви захворювання. Для встановлення наявності цис- або транс-варіантів необхідна діагностика батьків пробанда на носійство досліджуваних варіантів методом ПЛР, капілярного електрофорезу або NGS.

Попри те, що клінічна пробанда у цьому випадку відповідала саме транс-варіанту, батькам було рекомендовано додаткове генетичне обстеження для визначення носійства мутацій гена *POLG*.

Білок «polymerase γ » (DNA polymerase gamma, catalytic subunit, *POLG*) – цей білок відноситься до ДНК полімераз, який кодується однойменним геном, розташованим у людей на короткому плечі 15-ї хромосоми [27]. Кодований геном білок, за функцією належить до трансфераз та

залучений до такого біологічного процесу, як реплікація мітохондріальної ДНК [28]. Мутації гена *POLG* призводять до розвитку синдромів делеції (виснаження) мітохондріальної ДНК – групи аутосомно-рецесивних розладів, що викликаються зниженням кількості мітохондріальної ДНК (мтДНК) в уражених тканинах. *POLG* є ядерним геном, мутації в якому спричиняють тяжкі мітохондріальні захворювання внаслідок порушення реплікації мтДНК [29]. Захворювання цієї групи мають схожі клінічні прояви, однак різняться за тяжкістю перебігу та прогнозом. Ці захворювання можуть дебютувати у віковому діапазоні від раннього дитинства до дорослого віку [30]. Мутації в гені *POLG* викликають синдром Альперса, синдром атаксії невропатії, домінують та рецесивну форми прогресуючої зовнішньої офтальмоплегії, а також інші розлади органів та систем, що не об'єднуються в певний синдром. Класична триада симптомів синдрому Альперса включає резистентні до лікування епілептичні напади, що призводять до енцефалопатії, поступового регресу психомоторного розвитку та ураження печінки, однак можливі й інші прояви. Синдром Альперса дебютує в дітей віком від 2 міс. до 8 років, але частіше – у дітей віком 2–4 роки [31, 32].

Серед виділених фенотипів, у дітей частіше відмічається гепатоенцефалопатія, в той час, як у дорослих переважає зовнішня офтальмоплегія, що прогресує, та міопатія, часто у поєднанні з атаксією та аксональною сенсорною поліневропатією [33].

Підтвердження діагнозу *POLG*-залежних захворювань базується на клінічних проявах та виявленні гомозиготного варіанту патологічного гена *POLG* при усіх перелічених вище захворюваннях, за винятком аутосомно-домінантної зовнішньої офтальмоплегії, що прогресує, для якої необхідно виявлення гетерозиготного носійства патологічного гена [34].

POLG-залежні захворювання можуть бути запідозрені у осіб з поєднанням таких клінічних проявів [35, 36]:

- гіпотонія;
- затримка або регрес психомоторного розвитку;
- епілептичні напади в т. ч. фокальні або генералізовані, епілептичний статус;
- рухові порушення, в т. ч. міоклонус, дизартрія, хореотатетоз, паркінсонізм);
- міопатія (в т. ч. птоз, офтальмоплегія, слабкість проксимальних чи дистальних м'язів кінцівок, втомлюваність та зниження толерантності до фізичних навантажень);
- цереброваскулярні порушення (інсультподібні епізоди, мігрень);
- периферична мотосенсорна невропатія;
- атаксія;
- психічні розлади, в т. ч. депресія та інші порушення настрою, психоз, деменція;
- ураження органів чуття (ретинопатія, катаракта, атрофія зорових нервів, сенсо-неврологічна туговухість, глухота, що прогресує);
- ураження печінки та шлунково-кишкового тракту (токсичний гепатит, порушення моторики ШКТ, блювання);

- ендокринопатії (цукровий діабет, передчасне згасання функції яєчників, дисфункція яєчок);
- кардіопатія.

Біохімічне дослідження крові може виявити підвищення рівня трансаміназ, особливо на фоні приймання антиконвульсантів. Порушення синтетичної функції печінки призводить до гіпоглікемії, гіперамоніємії, підвищення рівня глутаміну в крові, збільшення тривалості кровотечі, гіпоальбумінемії, та зниження холестерину [37, 29].

На початку захворювання структурні зміни у головному мозку можуть бути відсутніми, проте при прогресуванні захворювання МРТ головного мозку дозволяє виявити вогнища гліозу (більш виражені у потиличних ділянках), а також генералізовану атрофію великих півкуль. При резистентних епілептичних нападах МРТ виявляє зони помірного гіперінтенсивного сигналу в таламусі та довгастому мозку, атрофію в ділянці базальних гангліїв та стовбура мозку, що прогресує, рідше – мозочка, в кінцевій стадії з атрофією сірої та білої речовин мозку і розвитком вторинної гідроцефалії [29, 30].

У попередніх публікаціях ми вже зверталися до проблеми мітохондріальних захворювань, обумовлених мутаціями гена *POLG* [37]. В наведеному нами раніше клінічному випадку, у дитини відмічалися гепатоенцефалопатія, що прогресує, інсультподібні епізоди, резистентні епілептичні напади, епізоди блювання, що рецидивує, втрати маси тіла, відмови від їжі, та ознаки дисфункції ШКТ за даними інструментальних обстежень – фенотип міто-

хондріальної нейрогастроінтестинальної енцефалопатії (MNGIE).

ВИСНОВКИ

Незважаючи на суттєві досягнення у сфері генетичної діагностики, орфанні захворювання становлять глобальну проблему людства, вирішення якої не можливе без ініціативи та зацікавленості органів державної влади. Необхідно створити комплексні програми розвитку діагностики та менеджменту окремих орфанних хвороб, впроваджувати ініціативи щодо поширення інформації про дані захворювання серед медичних та соціальних працівників, пацієнтів та їхніх родин. У практичній діяльності орфанні хвороби завжди вимагають від лікарня особливої уваги, наполегливості та значного обсягу знань, для того щоб своєчасно запідозрити у дитини орфанне захворювання та спрямувати її до спеціалізованого медичного закладу.

Вважаємо, що лікарі педіатричного профілю повинні проявляти значну настороженість та своєчасно спрямовувати до дитячого невролога дітей з підозрою на орфанне захворювання нервової системи. Зважаючи на трагічний прогноз деяких мітохондріальних захворювань, помилки при встановленні діагнозу неприпустимі. Точний діагноз має бути встановлений якомога раніше, на сьогодні це можливо лише використовуючи сучасні нейрорадіологічні (МРТ, МРТ-спектроскопія, МР-трактографія) та молекулярно-генетичні методи (WES).



СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ / REFERENCES


- Vickers PJ*. Challenges and opportunities in the treatment of rare diseases. *Drug Disc World Spring*. 2013;14(2):9–16. Available from: <https://www.ddw-online.com/media/32/challenges-and-opportunities-in-the-treatment-of-rare-diseases.pdf> [Accessed 1 July 2021].
- Council of the European Union*. Council Recommendation of 8 June 2009 on an action in the field of rare diseases (2009/C 151/02). *OJEU*. 2009;151:7–10. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:151:0007:0010:EN:PDF> [Accessed 1 July 2021].
- Angelis A, Tordrup D, Kanavos P*. Socio-economic burden of rare diseases: A systematic review of cost of illness evidence. *Health Policy*. 2015;119(7):964–79. DOI: 10.1016/j.healthpol.2014.12.016.
- Rare Diseases UK. Experiences of Rare Diseases: An Insight from Patients and Families. Available from: <https://www.raredisease.org.uk/media/1594/rduk-family-report.pdf> [Accessed 1 July 2021].
- Shire Rare Disease Impact Report: Insights from patients and the medical community. 2013. Available from: <https://globalgenes.org/wp-content/uploads/2013/04/ShireReport-1.pdf> [Accessed 1 July 2021].
- European Commission*. Health & Consumer Protection Directorate-General. Directorate C – Public Health and Risk Assessment. Useful Information on Rare Diseases from an EU Perspective. Available from: https://ec.europa.eu/health/ph_information/documents/ev20040705_rd05_en.pdf [Accessed 1 July 2021].
- Aronson JK*. Rare diseases and orphan drugs *Br J Clin Pharmacol*. 2006;61(3): 243–5. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2006.02617.x.
- Bavisetty S, Grody WW, Yazdani S*. Emergence of pediatric rare diseases. *Rare Diseases*. 2013, 1(1). Available from: doi.org/10.4161/rdis.23579.
- Kirilova LG, Miroshnikov OO, Yuzva OO, Kizlyak-Bubryak ME*. Perinatal neurology and orphan diseases in Ukraine: problems and perspectives. *Perinatologiya i pediatriya*. 2017;2(70):126–33. DOI: 10.15574/PP.2017.70.126.
- Evtushenko SK*. Neordinarnie (raritetnie) syndromy i zabojevaniya y detey i vzroslykh: materialy mezhdynarodnoy nauchno-prakticheskoy conferevicii. Prof. Evtushenko SK (ed.). Donetsk-Svyatogorsk; 2003. p.3–5.
- Mütze U, Garbade SF, Gramer G, Lindner M, Freisinger P, Grünert SC et al*. Long-term Outcomes of Individuals With Metabolic Diseases Identified Through Newborn Screening. *Pediatrics*. 2020;146(5):e20200444. DOI: 10.1542/peds.2020-0444.
- Park KJ, Park S, Lee E, Park JH, Park JH, Park HD et al*. A Population-Based Genomic Study of Inherited Metabolic Diseases Detected Through Newborn Screening. *Ann Lab Med*. 2016;36(6):561–72. DOI: 10.3343/alm.2016.36.6.561.
- Goldenberg P*. An Update on Common Chromosome Microdeletion and Microduplication Syndromes. *Pediatr Ann*. 2018;47(5):e198–e203. DOI: 10.3928/19382359-20180419-01.
- Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biesecker LG, Brothman AR, Carter NP et al*. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet*. 2010;86(5):749–64. DOI: 10.1016/j.ajhg.2010.04.006.
- Gillentine MA, Lupo PJ, Stankiewicz P, Schaaf CP*. An estimation of the prevalence of genomic disorders using chromosomal microarray data. *J Hum Genet*. 2018;63(7):795–801. DOI: 10.1038/s10038-018-0451-x.
- Petersen BS, Fredrich B, Hoepfner MP, Ellinghaus D, Franke A*. Opportunities and challenges of whole-genome and -exome sequencing. *BMC Genet*. 2017;18(1):14. DOI: 10.1186/s12863-017-0479-5.
- Worthey EA*. Analysis and annotation of whole-genome or whole-exome sequencing-derived variants for clinical diagnosis. *Curr Protoc Hum Genet*. 2013;79:Unit 9.24. DOI: 10.1002/0471142905.hg0924s79.

- 18.** Heqde M, Santani A, Mao R, Ferreira-Gonzalez A, Weck KE, Voelkerding KV. Development and Validation of Clinical Whole-Exome and Whole-Genome Sequencing for Detection of Germline Variants in Inherited Disease. *Arch Pathol Lab Med.* 2017;141(6):798-805. DOI: 10.5858/arpa.2016-0622-RA.
- 19.** Sun Y, Ruivenkamp CA, Hoffer MJ, Vrijenhoek T, Kriek M, van Asperen CJ et al. Next-generation diagnostics: gene panel, exome, or whole genome? *Hum Mutat.* 2015;36(6):648-55. DOI: 10.1002/humu.22783.
- 20.** Schwarze K, Buchanan J, Taylor JC, Wordsworth S. Are whole-exome and whole-genome sequencing approaches cost-effective? A systematic review of the literature. *Genet Med.* 2018;20(10):1122-30. DOI: 10.1038/gim.2017.247.
- 21.** Landrum MJ, Lee JM, Benson M, Brown GR, Chao C, Chitipiralla S et al. ClinVar: improving access to variant interpretations and supporting evidence. *Nucleic Acids Res.* 2018;46(D1):D1062-D1067. DOI: 10.1093/nar/gkx1153.
- 22.** Landrum MJ, Lee JM, Riley GR, Jang W, Rubinstein WS, Church DM et al. ClinVar: public archive of relationships among sequence variation and human phenotype. *Nucleic Acids Res.* 2014;42(Database issue):D980-D5. DOI: 10.1093/nar/gkt1113.
- 23.** Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405-24. DOI: 10.1038/gim.2015.30.
- 24.** Duzkale H, Shen J, McLaughlin H, Alfares A, Kelly MA, Pugh TJ et al. A systematic approach to assessing the clinical significance of genetic variants. *Clin Genet.* 2013;84(5):453-63. DOI: 10.1111/cg.12257.
- 25.** Kyrylova LH, Miroshnykov OO, Tkachuk LI, Yuzva OO, Silaieva LY, Mihailets LP et al. Mitochondrial dysfunction in children with autistic spectrum disorders: review of literature and own data. *Sovremennaya pediatriya.* 2018. 8(88):111-9. DOI: 10.15574/SP.2017.88.111.
- 26.** Kyrylova L, Miroshnykov A, Yuzva A. Epileptic encephalopathies in children with autistic spectrum disorders: from molecular genetic diagnostics to target therapy. *Psychiatry, psychotherapy and clinical psychology.* 2021;12(1):249-59 DOI: 10.34883/PI.2021.12.2.006.
- 27.** Saneto RP, Naviaux RK. Polymerase gamma disease through the ages. *Dev Disabil Res Rev.* 2010;16(2):163-174. DOI: 10.1002/ddrr.105.
- 28.** Kurt B, Naini AB, Copeland WC, Lu J, Dimauro S, Hirano M. A novel POLG gene mutation in a patient with SANDO. *J Exp Integr Med.* 2012;2(2):10.5455/jeim.200312.cr.001. DOI: 10.5455/jeim.200312.cr.001.
- 29.** Rahman S, Copeland WC. POLG-related disorders and their neurological manifestations. *Nat Rev Neurol.* 2019;15(1):40-52. DOI: 10.1038/s41582-018-0101-0.
- 30.** Cohen BH, Chinnery PF, Copeland WC. POLG-Related Disorders. 2010 Mar 16 [updated 2018 Mar 1]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G et al. eds. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021.
- 31.** Stumpf JD, Saneto RP, Copeland WC. Clinical and molecular features of POLG-related mitochondrial disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2013;5(4):a011395. DOI: 10.1101/cshperspect.a011395.
- 32.** Hikmat O, Eichele T, Tzoulis C, Bindoff LA. Understanding the Epilepsy in POLG Related Disease. *Int J Mol Sci.* 2017;18(9):1845. DOI: 10.3390/ijms18091845.
- 33.** Tarka S, Laure-Kamionowska M, Wierzba-Bobrowicz T, Witulska K, Ciara E, Szymańska K et al. POLG gene mutation. Clinico-neuropathological study. *Folia Neuropathol.* 2020;58(4):386-92. DOI: 10.5114/fn.2020.102441.
- 34.** Gaudó P, Emperador S, Garrido-Pérez N, Ruiz-Pesini E, Yubero D, García-Cazorla A et al. Infectious stress triggers a POLG-related mitochondrial disease. *Neurogenetics.* 2020;21(1):19-27. DOI: 10.1007/s10048-019-00593-2.
- 35.** Milone M, Benarroch EE, Wong LJ. POLG-related disorders: defects of the nuclear and mitochondrial genome interaction. *Neurology.* 2011;77(20):1847-52. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318238863a.
- 36.** Nurminen A, Farnum GA, Kaguni LS. Pathogenicity in POLG syndromes: DNA polymerase gamma pathogenicity prediction server and database. *BBA Clin.* 2017;7:147-56. DOI: 10.1016/j.bbacli.2017.04.001.
- 37.** Antipkin YG, Kirilova LG, Miroshnikov AA, Yuzva AA, Tkachuk LI. Mitochondrial diseases caused by mutations of the POLG gene: problems of differential diagnosis *Perinatologiya i pediatriya.* 2019;2(78):58-66. DOI: 10.15574/PP.2019.78.58.



РЕЗЮМЕ

Проблемные вопросы орфанных заболеваний нервной системы у детей

Ю. Г. Антипкин , Л. Г. Кириллова,
А. А. Мирошников, А. А. Юзва,
О. О. Доленко, О. В. Бергела

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. Е. М. Лукьяновой НАМН Украины», ул. Платона Майбороды, 8, Киев 04050, Украина

Проблема ранней диагностики и лечения орфанных (редких) заболеваний является нерешенной в мировой медицинской общности. В основном это обусловлено тем, что некоторые из данной когорты заболеваний имеют частоту менее 1:1 000 000. В большинстве случаев диагноз устанавливается после разгара заболевания и довольно часто при имеющихся необратимых изменениях. Отделение психоневрологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. О. М. Лукьяновой НАМН Украины» занимается диагностикой и лечением орфанных заболеваний с 2012 года и имеет опыт в диагностике и лечении орфанных заболеваний, 80 % из которых проявляется неврологической симптоматикой. Большое количество орфанных заболеваний у детей протекают под клиническими «масками» таких заболеваний, как детский церебральный паралич, гидроцефалия, эпилепсия, умственная отсталость и расстройства аутистического спектра. Важно, чтобы специалист в области педиатрии был насторожен относительно ор-

фанных заболеваний и подходил к диагностике со стороны этиологии и патогенеза развития, а не клинических проявлений. В последние годы врачи вооружились современными методами диагностики, такими как МРТ, МР-спектроскопия, секвенирование следующего поколения (NGS), полноэкзомное секвенирование (WES) и полногеномное секвенирование (WGS). Но остается вопрос об интерпретации полученных результатов, алгоритме ранней диагностики и клиническом маршруте пациента. В данной публикации мы хотели бы поделиться опытом диагностики и лечения орфанных заболеваний с учетом современных протоколов и данных, основанных на собственных наблюдениях и международных научных источниках. Приводим пример редкого (орфанного) заболевания вызванного POLG мутацией и описываем весь диагностический процесс от появления первых симптомов заболевания до установления окончательного диагноза.

Ключевые слова: орфанные заболевания, перинатальная неврология, митохондриальные заболевания, лейкоцистоз, полное экзомное секвенирование.

Для цитирования: Антипкин ЮГ, Кириллова ЛГ, Мирошников АА, Юзва АА, Доленко ОО, Бергела ОВ. Проблемные вопросы орфанных заболеваний нервной системы у детей. *Журнал Национальной академии медицинских наук Украины.* 2021;27(2):140-148. DOI: 10.37621/JNAMSU-2021-2-8.

Статья поступила в редакцию 21.07.2021 | Направлена на рецензирование 26.07.2021 | Принята в печать 29.07.2021