Здоров'я дитини

Лікарю, що практикує / Practicing Physician

УДК 616.8-039.42-053.2:"364" DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0551.19.6.2024.1741

Цимбалюк В.І.[1], Антипкін Ю.Г.[2], Кирилова Л.Г.[2], Мірошников О.О.[2]
[1]Національна академія медичних наук України, м. Київ, Україна
[2]ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ, Україна

Проблемні питання орфанних захворювань нервової системи у дітей в умовах воєнного стану

Резюме. *Зростання кількості орфанних (рідкісних) захворювань, більшість з яких мають частоту менше за 1 : 1 000 000, є серйозним викликом для сучасної медицини. У більшості випадків діагноз встановлюється із затримкою, що призводить до необоротних змін в організмі. Відділення психоневрології ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України» з 2012 року займається діагностикою та лікуванням орфанних захворювань у дітей, 80 % яких супроводжуються ураженням нервової системи.* ***Мета:*** *провести ретроспективний аналіз медичної документації пацієнтів, що проходили лікування у відділенні психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями під час війни в Україні.* ***Матеріали та методи.*** *У період повномасштабного вторгнення до відділення було госпіталізовано 42 дитини з орфанними захворюваннями. Ретроспективно проаналізовані медичні карти стаціонарних хворих для виявлення особливостей діагностики, клінічних проявів та лікування.* ***Результати.*** *У 90 % випадків орфанні захворювання мали клінічні маски неврологічних патологій, що ускладнювало ранню діагностику. Найбільший відсоток діагностування (38 %) припадав на дітей віком від 1 до 5 років. Чоловіча стать була більш схильна до орфанних захворювань (співвідношення 1 : 2). Важливим аспектом є лікування: 21 % дітей були направлені до відділення для розробки тактики лікування мультидисциплінарною командою.* ***Висновки.*** *Незважаючи на виклики, відділення психоневрології ДУ «Всеукраїнський центр материнства і дитинства НАМН України» продовжує успішно боротися з орфанними захворюваннями у дітей. Хоча метою є діагностика на першому році життя, це залишається проблемою світової медичної спільноти. У відділенні також впроваджуються ефективні схеми таргетного лікування завдяки мультидисциплінарному підходу.*

Ключові слова: *орфанні захворювання; перинатальна неврологія; рання діагностика; таргетна терапія; мультидисциплінарна команда; клінічні маски; повне екзомне секвенування; неврологічні розлади*

Вступ

Сучасні реалії ставлять перед суспільством, особливо перед медичною спільнотою та її керівництвом, численні складні завдання. Одним з таких викликів є загальносвітова тенденція до збільшення кількості захворювань, що відносяться до категорії орфанних (рідкісних). Кількість пацієнтів, які страждають на такі захворювання, зростає в кожній країні, і це свідчить про те, що актуальність цієї проблеми з часом буде лише збільшуватися.

На сьогодні у світі відомо близько 8000 нозологій орфанних захворювань, а кількість пацієнтів з рідкісними захворюваннями становить 6–8 % від усього населення [1]. За даними організації EURORDIS, в країнах Євросоюзу зареєстровано близько 30 млн таких пацієнтів [2]. Більше ніж 80 % рідкісних хвороб мають в основі генетичні порушення, які у 75 % маніфестують в ранньому віці, тому більше ніж 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, у 35 % вони стають причиною смерті дітей на першому році життя, а ще близько 30 % дітей з орфанними захворюваннями не доживають до

© «Здоров'я дитини» / «Child's Health» («Zdorov'e rebenka»), 2024
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Кирилова Людмила Григорівна, доктор медичних наук, завідуюча відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями, ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», вул. Платона Майбороди, 8, м. Київ, 04050, Україна; e-mail: kirilova.lgr@gmail.com
For correspondence: Lyudmyla Kyrylova, MD, DSc, PhD, Head of the Department of Psychoneurology for Children with Perinatal Pathology and Orphan Diseases, State Institution "Ukrainian Center of Maternity and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Platona Mayborody st., 8, Kyiv, 04050, Ukraine; e-mail: kirilova.lgr@gmail.com
Full list of authors information is available at the end of the article.

5 років [3]. Майже половина хворих дітей з рідкісними хворобами страждає від затримки або тяжких порушень 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 прогресуючими [6]. В Європейському Союзі захворювання належить до раритетних, якщо воно зустрічається з частотою не менше ніж 5 випадків на 10 тис. населення, у США орфанним визнають захворювання, на яке хворіє одна людина з 1500, в Японії — одна з 2500 [7].

15 квітня 2014 року 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. Однак вже з 2012 р. відділення психоневрології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» перше в Україні за наказом директора інституту академіка НАМН України Ю.Г. Антипкіна отримало назву «відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями».

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

З моменту створення відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. О.М. Лук'янової НАМН України» адміністрація інституту на чолі з академіком Ю.Г. Антипкіним за безпосередньої підтримки президента НАМН України В.І. Цимбалюка опікується даною проблемою. Незважаючи на повномасштабне вторгнення росії в Україну, відділення психоневрології продовжувало працювати та надавати допомогу дітям з рідкісними захворюваннями не тільки ЦНС, але й усього організму. За період з лютого 2022 року у відділенні обстежено та проліковано 42 дитини з орфанними захворюваннями, що становить близько 10 % від загальної кількості неврологічних хворих. Співвідношення дітей за статтю (дівчатка/хлопчики) становило 1 : 2 (рис. 1).

Слід звернути увагу на те, що вік діагностування таких захворювань, враховуючи негативну безпекову та економічну ситуацію в Україні, був у межах світових критеріїв, а саме в основної частини дітей діагноз був встановлений у період від одного до п'яти років (рис. 2).

Таке діагностування орфанних захворювань не є чимось особливим, оскільки відповідно до дослідження організації EURORDIS, через те, що вони рідко зустрічаються в популяції, до встановлення 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. Так і в нашій практиці: діти з незрозумілим перебігом, здавалося б, відомих хвороб направлялися для дообстеження у наш інститут з регіональних центрів. Така особливість пов'язана з тим, що більшість орфанних захворювань перебігають під масками відомих неврологічних синдромів або нозологій. Для діагностики орфанних захворювань необхідно залучення спеціалістів різних педіатричних профілей, тобто створення мультидисциплінарної команди. Відповідно до наших даних тільки 12 % діти були в ранньому віці направлені для обстеження мультидисциплінарною командою і діагноз було встановлено до року.

Слід звернути увагу на основні клінічні маски, під якими ховалися орфанні захворювання, для того щоб в подальшому розуміти, що атиповий перебіг відомого

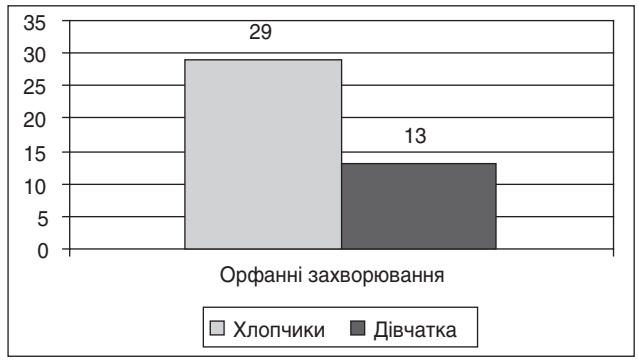


Рисунок 1. Розподіл дітей з орфанними захворюваннями за статтю

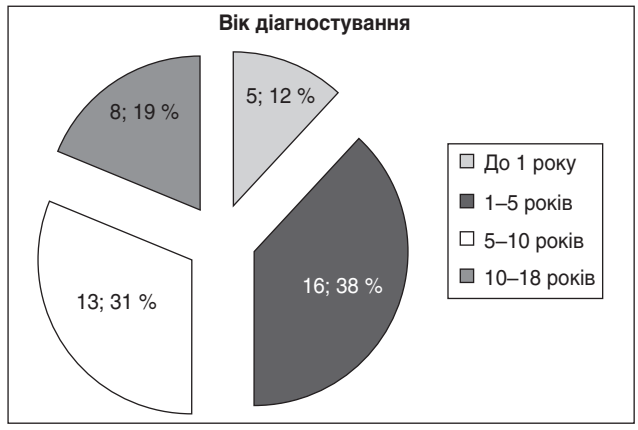


Рисунок 2. Розподіл обстежених дітей за віком встановлення діагнозу

нам захворювання може свідчити саме про наявність орфанного. Відповідно до проведеного нами спостереження 42 дітей з орфанними захворюваннями вони перебігали під масками певних неврологічних захворювань (рис. 3)

Найбільшу частку (26,2 %) у дітей з орфанними захворюваннями за вказаний період становили нервово-м'язові захворювання. І як не дивно, але основна причина звернень до невролога була не від батьків стосовно м'язової слабкості, а від педіатрів після виявлення високих показників печінкових трансаміназ (АлАТ, АсАТ) при проведенні біохімічного аналізу крові. Тобто в педіатрів-гастроентерологів є певна насторога, що підвищені печінкові ферменти можуть не тільки бути проявом ураження печінки, але й виникати при ураженні м'язового апарату.

Наступною за частотою перебігу орфанних захворювань з 21,4 % випадків є маска епілепсії або епілептичних синдромів, поєднаних із затримкою розвитку та розладом аутистичного спектра. Ця особливість повинна налаштовувати спеціалістів — дитячих психіатрів, дитячих неврологів, логопедів, що порушення нейророзвитку, поєднане з епілептичним синдромом, не завжди є коморбідним станом, а може бути проявом генетичного орфанного захворювання.

Досить часто орфанні захворювання можуть перебігати під клінічною маскою такого неврологічного захворювання, як церебральний параліч. У нашому випадку частка таких дітей становила 9,5 %. Як було відзначено корифеєм дитячої неврології, проф. С.К. Євтушенком в 2014 році, церебральний параліч — це, як правило, непрогресуюче порушення моторики. Тут слід відмітити саме «непрогресуючий» перебіг. Якщо у дитини церебральний параліч діагностований без ускладеного перинатального анамнезу та відсутні структурні зміни на МРТ головного мозку, а крім того, наявне прогресування захворювання, тоді в першу чергу слід подумати про орфанне захворювання.

У більшості випадків діагностування факоматозів не становить труднощів. Серед дітей, які перебували за вказаний період під нашим спостереженням, у 14,3 % випадків було діагностовано факоматози. Зустрічаються випадки, коли спеціалісти в первинних та вторинних ланках надання допомоги дітям не оглядають шкіру дитини, що становить значну помилку в ранній діагностиці таких захворювань, як факоматоз або нервово-шкірне захворювання.

Хотілося б звернути увагу на те, що встановлення діагнозу орфанного захворювання — це тільки половина роботи, оскільки ця група дітей потребує спостереження та лікування із залученням мультидисциплінарної команди, оскільки, як правило, відбувається генетична поломка в багатьох органах та системах. У нашому дослідженні з 42 дітей у 79 % випадків діагноз було вперше встановлено у нашому відділенні, а у 21 % випадків діти були направлені з інших медичних установ у зв'язку з тяжкістю лікування пацієнта (так званий менеджмент орфанного захворювання) (рис. 4).

Обговорення

На сьогодні проблема діагностики та лікування орфанних захворювань у дітей залишається важливим завданням нейропедіатрії. Викликом є встановлення правильного діагнозу та розробка стратегії лікування, і наш лікувальний заклад одним з перших в Україні прийняв цей виклик. З 2012 р. відділення психоневрології нашого інституту за рішенням вченої ради та наказом директора інституту академіка НАМН України Ю.Г. Антипкіна носить назву «відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфан-

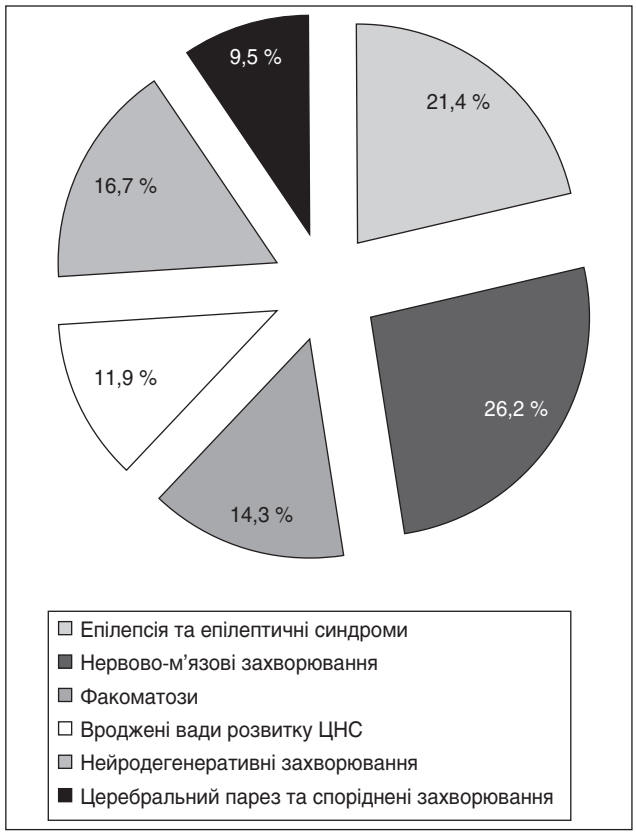


Рисунок 3. Клінічні маски орфанних захворювань в обстежених дітей

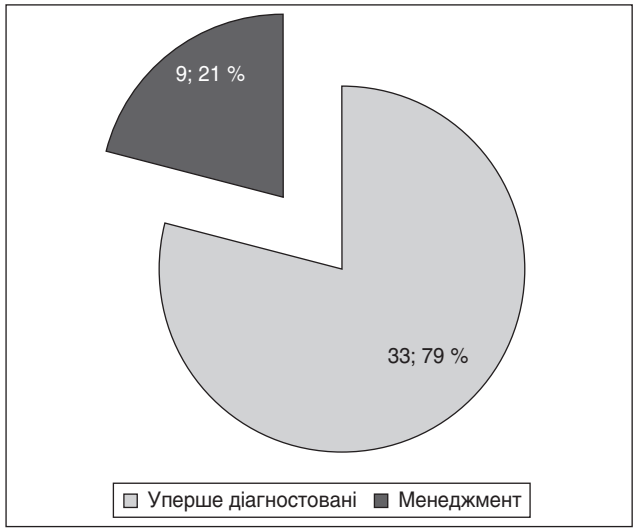


Рисунок 4. Розподіл дітей за результатом проведеного обстеження

ними захворюваннями». За останні 10 років фахівцями відділення опубліковано більше ніж 30 робіт, присвячених проблемі орфанних захворювань у дітей, раритетним захворюванням та синдромам у дитячій нейропедіатрії.

Особливістю орфанних захворювань є те, що вони нерідко перебігають 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 встановлення 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 пацієнтів з раритетними захворюваннями.

Зазвичай адекватна діагностика орфанних захворювань потребує специфічних і 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. Уперше в Україні проблема орфанних захворювань була піднята корифеєм вітчизняної неврології проф. С.К. Євтушенком на конференції у м. Святогорську: «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 і 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 і не зіткнутися з орфанним 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 нашого інституту фахівці різних профілів мають можливість спостерігати пацієнтів, що страждають на рідкісні захворювання, з різних регіонів України. Останніми роками ми відмічаємо збільшення кількості дітей з рідкісними захворюваннями, що звертаються до наших клінік за допомогою.

Ситуація з діагностикою орфанних захворювань в Україні останнім часом 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 і обумовлює розвиток захворювання. У разі виявлення низької активності ферменту у конкретного пацієнта проводиться ДНК-діагностика з метою виявлення причини захворювання — мутації специфічного гена.

До сучасних методів генетичної діагностики належать:

— дослідження каріотипу — діагностика хромосомних аномалій (наприклад, при множинних вадах розвитку);

— хромосомний мікроматричний аналіз (CMA) — при ознаках дисморфізму, соматичної патології, вадах розвитку;

— секвенування нової генерації (next generation sequencing), яке може включати дослідження окремих генів (наприлад, TSC1) або панелі генів;

— повне екзомне (WES) або геномне секвенування (WHS) [11].

Найбільш доступним та економічно вигідним на сьогодні є метод повного екзомного секвенування (WES). Метод дозволяє виявити успадковані або новоутворені (*de novo*) варіанти нуклеотидної послідовності (однонуклеотидні заміни, невеликі інсерції та делеції — до 10 п.н.), 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 біоінформативний аналіз даних дозволяє запідозрити наявність структурних перебудов (мікроделецій і мікродуплікацій). Однак цей підхід не є рекомендованим методом аналізу варіацій числа копій генів (CNV), і виявлені перебудови підлягають обов'язковому підтвердженню референтним методом (хромосомний мікроматричний аналіз). Дрібні структурні порушення, однобатьківські дисомії і 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 і уточнення його патогенності. Виявлені варіанти аналізуються за допомогою бази даних генетичних варіантів ClinVar та інших баз даних. Варіанти класифікуються відповідно до стандартів та настанов щодо інтерпретації, встановлених Американським коледжем медичної генетики (ACMG). Результати досліджень завжди слід інтерпретувати в контексті сімейної історії, анамнезу та поточної інформації про захворювання. Отримані результати обговорюються пацієнтом з лікарем-неврологом, що направляв пацієнта на обстеження, та генетиком [12].

Результати генетичного тестування методом NGS дозволяють отримати різні варіанти мутацій у генах, пов'язаних з розвитком орфанних захворювань. Згідно з класифікацією Американського коледжу генетики та геноміки, ці варіанти можуть інтерпретуватися таким чином:

— патогенний (pathogenic);
— ймовірно патогенний (likely pathogenic);
— варіант невизначеного значення (VUS — variant of uncertain significance);
— ймовірно доброякісний (likely bening);
— доброякісний (bening) [13].

Клінічні випадки

Для більшої наочності щодо спостереження пацієнтів хотіли б навести приклад 2 пацієнтів. Перший був направлений у відділення з діагнозом: резистентний перебіг епілепсії у дитини з церебральним паралічем.

Хлопчик Н., 5 років, надійшов у відділення дитячої психоневрології зі скаргами на наявність у дитини епілептичних нападів, спастичного тетрапарезу з дистонічним компонентом, когнітивного зниження.

З анамнезу відомо, що дитина від 2-ї вагітності (від першої вагітності здоровий син 10 років), яка перебігала з токсикозом в І половині вагітності, загроза переривання в ІІ половині вагітності, ГРВІ в 14–15 тижнів, ранній гестоз. Пологи ІІ, в 40 тижнів, затяжні, медична стимуляція, оцінка за Апгар 7/8 балів. Вага при народженні 2920 г, зріст 50 см, ОГ 33 см. До 3 місяців, зі слів батьків, розвивався відповідно до віку. У 3 місяці був генералізований тоніко-клонічний напад. Після цього пароксизмального стану батьки відмітили відставання в розвитку. Голову почав утримувати з 8 міс., сидіти з 1 року 6 міс., перевертатися — з 1 року 6 міс., стоїть біля опори з 1 року 3 міс. Напади відновились в 4 роки, переважно перед засинанням. На момент надходження отримує вальпроат натрію (35 мг/кг). Проведено МРТ-дослідження ГМ (22.10.19) — атрофічні зміни кори лобних та скроневих відділів ГМ. Каріотип (17.01.23) — 46 ХУ, нормальний чоловічий каріотип. Встановлено діагноз: ДЦП, спастичний тетрапарез зі стійкими руховими порушеннями, епілептичним синдромом та затримкою психомовного розвитку. Періодично проходив курси відновного лікування в реабілітаційних центрах.

Status praesens objectivus: загальний стан дитини стабільний. Апетит хороший. Шкіра та видимі слизові чисті, вологі, звичайного кольору. Кісткові деформації відсутні. Периферичні лімфовузли не збільшені. Дихання через ніс вільне. В легенях везикулярне дихання, тони серця ритмічні, звучні. Живіт м'який, не болючий. Печінка пальпується по краю реберної дуги. Селезінка не пальпується. Фізіологічні відправлення у нормі.

У неврологічному статусі: у свідомості, тяжка когнітивна недостатність, на огляд реагує збуджено, наявні гіперкінези (стереотипії?). Голова правильної форми, ОГ 50 см. М'язовий тонус у кінцівках підвищений за пірамідним типом в руках та більше в ногах. Сухожильні рефлекси пожвавлені, полікінетичні, D = S. Черевні рефлекси позитивні. Симптом Бабінського позитивний з двох сторін. Менінгеальні симптоми відсутні.

Обстеження. Загальний аналіз крові — без патологічних відхилень. Біохімічний аналіз крові — без патологічних відхилень.

ЕЕГ-моніторинг — виражені дифузні зміни з ознаками нейрофізіологічної незрілості. Пік-поліпік вогнищева активність акцентована в потилично-скроневих ділянках, більше зліва, зі спалахами білатеральної синхронізації, без вираженої міжпівкульної асиметрії у фоновій ЕЕГ.

МРТ головного мозку — додаткових утворень, вогнищ патологічної зміни сигналу паренхіми головного мозку не виявлено.

З огляду на прогресуючий перебіг захворювання, резистентний перебіг епілепсії та відсутність ознаки гіпоксії в пологах та структурних змін на МРТ головного мозку дитині було рекомендоване проведення генетичного дослідження методом NGS, виявлені мутації UBEA3A, GABRB3, KIF5A.

Це дослідження дозволило встановити діагноз — полігенне захворювання у формі синдрому Ангельмана (UBEA3A) та автосомно-домінантної епілепсії (GABRB3) з поліморфними нападами, спастичним нижнім парапарезом, когнітивною недостатністю та загальним недорозвиненням мови І рівня. Окрім встановлення діагнозу, підбору таргетної протиепілептичної терапії, було проведено дослідження сиблінга та медико-генетичне тестування.

Ще один клінічний випадок ми хотіли б навести як приклад діагностики рідкісного нервово-м'язового захворювання, яке було виявлено за вищевказаний період у двох дівчаток.

Дівчинка О., 13 років, надійшла у відділення за направленням гастроентеролога у зв'язку з високими показниками АлАТ, АсАТ, у відділенні були встановлені скарги на слабкість у ногах, швидку втомлюваність, непереносимість фізичного навантаження.

З анамнезу відомо, що дитина народилася від ІІ вагітності, яка перебігала без особливостей. Пологи фізіологічним шляхом, термінові. Росла та розвивалась за віком. Зі слів мами, з 2019 року було виявлено підвищення печінкового ферменту АсАТ до 250 Од/л. Дитина спостерігалась в НДСЛ «ОХМАТДИТ», було запідозрено гепатит неясного ґенезу. Було проведено 19.08.21 біопсію печінки — діагностовано криптогенний гепатит. Отримувала урсофальк. Трансамінази зберігаються на високому рівні. Дитина була госпіталізована у відділення гематології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» для подальшого лікування.

Соматично загальний стан середнього ступеня тяжкості. Шкірні покриви чисті, бліді. Слизова ротоглотки не гіперемована. Тони серця звучні, ритмічні. Над легенями вислуховується везикулярне дихання. Живіт м'який, безболісний. Фізіологічні відправлення не порушені.

У неврологічному статусі — дитина в свідомості, контактна, когнітивний розвиток відповідає віку. Концентрація уваги добра. Голова правильної форми, обличчя симетричне, очні щілини D = S, зіничні рефлекси живі, D = S, ознак патології ЧМН не виявлено. Наявні прояви кіфосколіотичної постави з вираженою слабкістю м'язів плечового пояса. Тонус м'язів знижений, більше в проксимальних відділах рук, D = S. При вставанні — проба Говерса негативна. Сухожильні рефлекси з рук живі, D = S, колінні та ахілові викликаються. Менінгеальний симптомокомплекс відсутній.

Обстеження. Загальний аналіз крові — без патологічних змін. Біохімічний аналіз крові: АлАТ — 86,7 Од/л, АсАТ — 72,9 Од/л. Креатинфосфокіназа — 6435,78 Од/л. ЕНМГ голкова — в обстежених м'язах кінцівок зареєстровані ознаки легкого хронічного первинно-м'язового (міопатичного) процесу.

З огляду на перебіг захворювання, стать дитини було рекомендоване проведення генетичного дослідження методом NGS та виявлено наявний компаунд гетерозигот CAPN3, асоційований з автосомно-рецесивною та автосомно-домінантною міодистрофією пояса кінцівок. Дитині було встановлено діагноз: прогресуюча кінцівково-поясна м'язова дистрофія, тип 2А (CAPN3), проведено дослідження сиблінга та медико-генетичне консультування сім'ї.

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 ці захворювання серед медичних та соціальних працівників, пацієнтів та їх родин. У практичній діяльності орфанні хвороби завжди потребують від лікаря особливої уваги, наполегливості та значного обсягу знань, 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 як можна раніше, на сьогодні це можливо лише з використанням сучасних нейрорадіологічних (МРТ, МРТ-спектроскопія, МР-трактографія) та молекулярно-генетичних методів (WES).

Для встановлення остаточного діагнозу орфанного захворювання (у деяких випадках трагічного вироку) необхідна колегіальна робота потужної мультидисциплінарної команди різних фахівців. Така мультидисциплінарна команда створена за наказом генерального директора академіка НАМН України Ю.Г. Антипкіна на базі ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», куди спрямовуються діти з різних регіонів України.

В умовах воєнного часу спостерігається зростання кількості діагностованих орфанних захворювань у дітей. Це може бути обумовлено не тільки реальним збільшенням частоти таких патологій, але й поліпшенням обізнаності батьків щодо наявних можливостей для отримання медичної допомоги. Важливу роль у цьому відіграє відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України». Відділення, яке багато років очолює відомий дитячий невролог професор Л.Г. Кирилова, стало осередком висококваліфікованої допомоги дітям із рідкісними патологіями.

Завдяки значному досвіду фахівців відділення та їхній експертній підтримці багато дитячих неврологів з різних регіонів України скеровують пацієнтів до цього центру. Висока репутація установи сприяє тому, що все більше батьків звертаються сюди для діагностики та лікування орфанних захворювань у своїх дітей. Тому діяльність відділення є не лише важливою складовою системи охорони здоров'я, але й ключовим елементом у наданні комплексної допомоги дітям з рідкісними захворюваннями в Україні.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Vickers, P.J. (2013). Challenges and opportunities in the treatment of rare diseases. Drug Discovery World, 14(2), 9-14. Available at: https://www.ddw-online.com/challenges-and-opportunities-in-the-treatment-of-rare-diseases-565-201304/.

2. Council of the European Union (2009). Council Recommendation of 8 June 2009 on an action in the field of rare diseases (2009/C 151/02). Official Journal of the European Union, 151, 7-10. Available at: https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2009:151:0007:0010:EN:PDF.

3. Angelis, A., Tordrup, D., Kanavos, P. (2015). Socio-economic burden of rare diseases: A systematic review of cost of illness evidence. Health Policy, 119(7), 964-979. https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2014.12.016.

4. Rare Diseases UK (n.d.). Key statistics from the RDUK report 'Experiences of Rare Diseases: An Insight from Patients and Families'. Available at: http://raredisease.org.uk/index.htm.

5. Shire (2013). Rare Disease Impact Report: Insights from patients and the medical community. Available at: http://www.geneticalliance.org.uk/docs/e-update/rare-disease-impact-report.pdf.

6. European Commission (n.d.). Useful Information on Rare Diseases from an EU Perspective. Health & Consumer Protection Directorate-General. Available at: http://ec.europa.eu/health/ph_information/documents/ev20040705_rd05_en.pdf.

7. Aronson, J. (2006). Rare diseases and orphan drugs. British Journal of Clinical Pharmacology, 61(3), 243-244. https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2005.02524.x.

8. Bavisetty, S., et al. (2013). Emergence of pediatric rare diseases. Rare Diseases, 1(1), 1-6. https://doi.org/10.4161/rdis.23579.

9. Kirilova, L.G., Miroshnikov, O.O., Yuzva, O.O., Kizlyak-Bubryak, M.E. (2017). Perinatal neurology and orphan diseases in Ukraine: Problems and perspectives. Perinatologiya i Pediatriya, 2(70), 126-133. https://doi.org/10.15574/PP.2017.70.126.

10. Evtushenko, S.K. (2003). Neordinarnie (raritetnie) syndromy i zabolevaniya detey i vzroslikh: materialy mezhdynarodnoy naychno-prakticheskoy konferentsii. Donetsk-Svyatogorsk.

11. Sun, Y., Ruivenkamp, C.A., Hoffer, M.J., et al. (2015). Next-generation diagnostics: Gene panel, exome, or whole genome? Human Mutation, 36(6), 648-655. https://doi.org/10.1002/humu.22783.

12. Schwarze, K., Buchanan, J., Taylor, J.C., Wordsworth, S. (2018). Are whole-exome and whole-genome sequencing approaches

cost-effective? A systematic review of the literature. Genetics in Medicine, 20(10), 1122-1130. https://doi.org/10.1038/gim.2017.247.

13. Richards, S., Aziz, N., Bale, S., et al. (2015). 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. Genetics in Medicine, 17(5), 405-424. https://doi.org/10.1038/gim.2015.30.

14. Kyrylova, L., Miroshnykov, A., Yuzva, A. (2021). Epileptic encephalopathies in children with autistic spectrum disorders: From molecular genetic diagnostics to target therapy. Psychiatry, Psychotherapy and Clinical Psychology, 12(1), 249-259. https://doi.org/10.34883/PI.2021.12.2.006.

15. Antipkin, Y.G., Kirilova, L.G., Miroshnikov, A.A., Yuzva, A.A. (2019). Mitochondrial diseases caused by mutations of the POLG gene: Problems of differential diagnosis. Perinatologiya i Pediatriya, 2(78), 58-66. https://doi.org/10.15574/PP.2019.78.58.

Отримано/Received 06.09.2024
Рецензовано/Revised 12.10.2024
Прийнято до друку/Accepted 18.10.2024

Information about authors

Vitalii Tsymbaliuk, MD, DSc, PhD, Professor, Neurosurgeon, President and Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: Tsymb777@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-3608-9679

Yuriy Antypkin, MD, DSc, PhD, Professor, Academician of the National Academy of Medical Science of Ukraine, Director of State Institution "Ukrainian Center of Maternity and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: ipag@ukr.net, phone: +380 (67) 4036485; https://orcid.org/0000-0002-8018-4393

Lyudmyla Kyrylova, MD, DSc, PhD, Head of the Department of Psychoneurology for Children with Perinatal Pathology and Orphan Diseases, State Institution "Ukrainian Center of Maternity and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: kirilova.lgr@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-9879-1132

Oleksandr Miroshnikov, PhD in Medicine, Senior Researcher, Leading Research Fellow, Learned Secretary, Department of Psychoneurology for Children with Perinatal Pathology and Orphan Diseases, State Institution "Ukrainian Center of Motherhood and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: a.mirosh@ukr.net; phone: +380 (63) 8980224; https://orcid.org/0000-0002-7614-6335

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

V.I. Tsymbaliuk[1], Y.G. Antypkin[2], L.G. Kyrylova[2], O.O. Miroshnykov[2]
[1]National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine
[2]State Institution "Ukrainian Center of Maternity and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Issues of orphan diseases of the nervous system in children during wartime

Abstract. Background. The increasing number of orphan (rare) diseases, most of which have a prevalence of less than 1 : 1,000,000, poses a serious challenge for modern medicine. In most cases, diagnosis is delayed leading to irreversible changes in the body. The Department of Psychoneurology at the State Institution "Ukrainian Center of Maternity and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" has been involved in diagnosing and treating orphan diseases in children since 2012, with 80 % of cases accompanied by nervous system involvement. The purpose was to conduct a retrospective analysis of medical records of patients treated at the Department of Psychoneurology for Children with Perinatal Pathology and Orphan Diseases during the war in Ukraine. **Materials and methods.** During the full-scale invasion, 42 children with orphan diseases were hospitalized to the department. A retrospective analysis of the medical records of these inpatients was conducted to identify the specifics of diagnosis, clinical manifestations, and treatment. **Results.** In 90 % of cases, orphan diseases presented with clinical masks of neurological pathologies, complicating early diagnosis. The highest percentage of diagnoses (38 %) occurred in children aged 1 to 5 years. Male children were more susceptible to orphan diseases (ratio 1 : 2). An important aspect of care was treatment: 21 % of children were referred to the department for developing treatment strategies by a multidisciplinary team. **Conclusions.** Despite the challenges, the Department of Psychoneurology at the State Institution "Ukrainian Center of Maternity and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" continues to successfully combat orphan diseases in children. Although the goal is to diagnose these diseases within the first year of life, it remains a challenge for the global medical community. The department also implements effective targeted treatment regimens through a multidisciplinary approach.

Keywords: orphan diseases; perinatal neurology; early diagnosis; targeted therapy; multidisciplinary team; clinical masks; whole exome sequencing; neurological disorders