

## Анализ трудностей диагностики у пациентов с нейрональным цероидным липофуцинозом, тип 2

Е.Д. Белоусова<sup>1</sup>, С.В. Михайлова<sup>2</sup>, Е.Ю. Захарова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия

## The diagnostic challenges presented in a patient with neuronal ceroid lipofuscinosis type 2

E.D. Belousova<sup>1</sup>, S.V. Mikhaylova<sup>2</sup>, E.Yu. Zakharova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Bochkov Research Center for Medical Genetics, Moscow, Russia

Нейрональный цероидный липофуциноз 2-го типа — тяжелое непрерывно прогрессирующее наследственное заболевание обмена веществ, для которого существует эффективная ферментная заместительная терапия.

Цель исследования. Изучение мнения специалистов (детских неврологов, неврологов-эпилептологов, генетиков) о препятствиях на пути к ранней диагностике нейронального цероидного липофуциноза 2-го типа у пациентов.

Материалы и методы. Исследование проводилось методом глубинного интервью. В интервью приняли участие 25 врачей, наблюдающих пациентов с данной патологией.

Результаты. С 2000 по 2021 г. в РФ выявлены 45 пациентов с нейрональным цероидным липофуцинозом 2-го типа. Данные о течение болезни получены по 38 пациентам в возрасте от 3 до 11 лет, из них 16 получили ферментную заместительную терапию. На момент интервью 32/38 были живы, 4/32 умерли, информация по исходу у 2 пациентов отсутствовала. Возраст появления первых симптомов заболевания существенно различался: от 1 года 10 мес до 3 лет 6 мес. Средний возраст, в котором детям подтвердили диагноз, составлял 52 мес, или 4 года 5 мес, но он варьировал в сроки от 12 до 96 мес. К моменту установления диагноза, кроме эпилептических приступов и задержки речевого развития, отмечались атаксия и утрата двигательного развития, а также другие симптомы. Электроэнцефалография проведена в 73% всех случаев (с фотостимуляцией только у 34%). Магнитно-резонансная томография на раннем этапе болезни проведена только у 40%. Лишь 46% пациентов получают (или когда-либо получали) ферментную заместительную терапию. В 41% случаев ферментная заместительная терапия не была назначена по причине длительной постановки диагноза нейронального цероидного липофуциноза, что привело к паллиативному статусу и отказу родителей пациентов от терапии. В 13% всех случаев пациенты умерли до появления возможности ферментной заместительной терапии.

Заключение. Ранняя диагностика нейронального цероидного липофуциноза 2-го типа затруднена из-за неспецифичности первых симптомов, а также из-за плохой осведомленности врачей о заболевании и основных методах его диагностики, что приводит к позднему назначению ферментной заместительной терапии.

**Ключевые слова:** дети, нейрональный цероидный липофуциноз, тип 2, путь пациента, диагностика, ферментная заместительная терапия, интервью.

**Для цитирования:** Белоусова Е.Д., Михайлова С.В., Захарова Е.Ю. Анализ трудностей диагностики у пациентов с нейрональным цероидным липофуцинозом, тип 2. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(1): 30–46. DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–1–30–46

Neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (NCL2) is a severe, continuously progressive hereditary metabolic disease for which there is an effective enzyme replacement therapy.

Purpose. To study the opinions of specialists (pediatric neurologists, neurologists-epileptologists, geneticists) about the obstacles to the early diagnosis of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 in patients.

Material and methods. The study was conducted by the method of in-depth interviews. 25 physicians dealing with NCL2 pts took part in the interview.

Results. From 2000 to 2021, 45 patients with NCL2 were identified in the Russian Federation. Data on the course of the disease were obtained from 38 patients aged 3 to 11 years, of which 16 received enzyme replacement therapy. At the time of the interview, 32/38 were alive, 4/32 had died, and outcome data for 2 patients were missing. The age of onset of the first symptoms varied significantly: from 1 year 10 months to 3 years 6 months. The median age at which children were diagnosed with NCL2 was 52 months, or 4 years 5 months, but it varied from 12 to 96 months. At the time of diagnosis, in addition to epileptic seizures and delayed speech development, ataxia and loss of motor development, as well as other symptoms, were already noted. EEG was performed in 73% of all cases (with photostimulation only in 34%). MRI at an early stage of the disease was performed in only 40%. Only 46% of patients receive (or have ever received) enzyme replacement therapy. In 41% of cases, enzyme replacement therapy was not prescribed due to the long-term diagnosis of NCL2, which led to a palliative status and refusal of the patients' parents from therapy.

Conclusion. Early diagnosis of NCL2 is difficult due to the non-specificity of the first symptoms, as well as due to the poor awareness of doctors about the disease and the main methods of its diagnosis, which leads to late prescribing of enzyme replacement therapy.

**Key words:** children, neuronal ceroid lipofuscinosis, type 2, patient's routing, diagnostics, enzyme replacement therapy, interviews.

**For citation:** Belousova E.D., Mikhaylova S.V., Zakharova E.Yu. The diagnostic challenges presented in a patient with neuronal ceroid lipofuscinosis type 2. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2023; 68:(1): 30–46 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–1–30–46

**Н**ейрональный цероидный липофусциноз 2-го типа (НЦЛ2, син.: поздняя инфантильная форма НЦЛ, историческое название болезнь Бильшовского–Янско́го) — тяжелое прогрессирующее редкое (орфанное) наследственное заболевание обмена веществ [1–3]. Нейрональный цероидный липофусциноз 2-го типа вызван дефектом гена *CLN2*, расположенного на 11p15, что приводит к дефициту фермента трипептидилпептидазы-1. Снижение активности трипептидилпептидазы-1 вызывает накопление в клетках, в том числе головного мозга, аутофлюоресцентного липопигмента липофусцина, гибель нейронов и разрастание глии. Тип наследования болезни аутосомно-рецессивный.

Заболеваемость и распространенность варьируют в разных географических регионах и недостаточно изучены, но в целом считается, что распространенность составляет 6–8 случаев на 100 000 живых новорожденных [3]. В Российской Федерации заболеваемость и распространенность не изучены.

Типична манифестация болезни в возрасте от 2 до 4 лет. Клиническая картина заключается в быстром и предсказуемо тяжелом прогрессировании интеллектуальных, двигательных нарушений, потере остроты зрения, судорожном синдроме и угасании жизненно важных функций [1–5]. Начальными симптомами болезни служат впервые развившиеся эпилептические приступы и атаксия у ребенка с задержкой речевого развития.

Ранняя диагностика нейронального цероидного липофусциноза 2-го типа затруднена, поскольку до 2–3-летнего возраста ребенок развивается без видимых особенностей, а первые симптомы неспецифичны, и врачи недостаточно осведомлены о заболевании. Установление диагноза в среднем (как в мире, так и в России) происходит спустя 2 года и более после первого зафиксированного судорожного приступа. Средний возраст постановки диагноза — 5 лет (как в мире, так и в России). «Золотым стандартом» лабораторного подтверждения диагноза служит обнаружение сниженной активности трипептидилпептидазы-1 (в лейкоцитах, фибробластах

или методом сухого пятна) и идентификация гомозиготной патогенной мутации в гене *TPPI/CLN2* [3].

Ранняя диагностика нейронального цероидного липофусциноза 2-го типа и скорейшее обеспечение патогенетической ферментной заместительной терапии, которая проводится препаратом церлипоназа альфа — критический фактор для стабилизации состояния больного ребенка. Ранняя диагностика позволяет получить доступ не только к специализированной медицинской помощи, в том числе к ферментной заместительной терапии, но и к социальной поддержке. Это положительно влияет на исход болезни и качество жизни ребенка и семьи, а также позволяет родителям своевременно получить семейное генетическое консультирование.

Последствия ошибочного диагноза — это длительное и безуспешное лечение противосудорожными препаратами, паллиативный статус пациента и летальный исход заболевания. Поэтому нами было запланировано исследование, в ходе которого мы постарались проследить путь диагностики, лечения и исходов у пациентов с нейрональным цероидным липофусцинозом 2-го типа в Российской Федерации.

**Цель исследования:** изучение мнения специалистов (детских неврологов, неврологов-эпилептологов, генетиков), наблюдавших или наблюдающих пациентов с нейрональным цероидным липофусцинозом 2-го типа, о препятствиях на пути к его ранней диагностике у пациентов и желаемых мерах по преодолению этих препятствий.

### Характеристика детей и методы исследования

В ходе исследования решались следующие его задачи:

- сформулировать перечень проблем ранней диагностики нейронального цероидного липофусциноза 2-го типа;

- описать путь пациента (основные симптомы, время между приемами специалистов/нарастанием симптоматики и т.п.) на основе данных медицинских карт выявленных пациентов;

- получить рекомендации по преодолению барьеров на пути ранней диагностики нейронального цероидного липофусциноза 2-го типа.

#### Методы исследования:

- качественное исследование методом глубинных интервью;

- анализ карт пациентов.

Исследование проводилось методом глубинного интервью. Такое интервью предполагает обсуждение не только общей темы, но и предварительно продуманного круга вопросов, определяющих структуру, содержание этой темы. Последовательность вопросов не закрепляется в определенной единообразной форме. С каждым новым респондентом эти характеристики могут меняться, включая новые вопросы [6].

© Коллектив авторов, 2023

**Адрес для корреспонденции:** Белоусова Елена Дмитриевна — д.м.н., проф. зав. отделом психоневрологии и эпилептологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID ID: 0000–0003–3594–6974  
e-mail: edbelous56@gmail.com

127412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Михайлова Светлана Витальевна — д.м.н., зав. отделением медицинской генетики Российской детской клинической больницы Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID ID: 0000–0002–2115–985X

119571 Москва, Ленинский пр-т, д. 117

Захарова Екатерина Юрьевна — д.м.н., зав. лабораторией наследственных болезней обмена веществ и лабораторией селективного скрининга Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова, ORCID ID: 0000–0002–5020–1180

115522 Москва, ул. Москворечье, д. 1

При проведении интервью заполнялась анкета — соответствующая исследовательскому замыслу и логически выстроенная система вопросов, касающихся нейронального цероидного липофусциноза 2-го типа. В ходе интервью пациенты «ослеплялись», т.е. интервьюеру не были известны их фамилии, имена, отчества и адрес проживания. Фиксировали возраст, пол пациента, регион проживания, данные клинического, лабораторного и инструментального обследований, кем наблюдался пациент, с какими трудностями столкнулся врач и многие другие вопросы.

В интервью приняли участие 25 врачей, наблюдающих пациентов с нейрональным цероидным липофусцинозом 2-го типа. Среди участников интервью были как неврологи, так и генетики, работающие в медицинских учреждениях различного уровня (от районной больницы до республиканской), а также в образовательных медицинских учреждениях (ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ) и в крупных научных центрах (ФГАУ МЗ РФ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей», ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Научно-исследовательский институт медицинской генетики Томского национального исследовательского медицинского центра Российской Академии наук и др.).

## Результаты

Всего за период с 2000 по 2021 г. в РФ выявлены 45 пациентов с подтвержденным диагнозом нейронального цероидного липофусциноза 2-го типа. Данные о течение болезни и диагностическом пути были получены по 38 пациентам (20 пациентов женского пола, 18 — мужского) в возрасте от 3 до 11 лет, из них

16 получали ферментную заместительную терапию. Родены в неродственных браках 37/38 пациентов, 1 пациент родился от родителей, состоящих в троюродном родстве. Всего было 3 случая целенаправленного выявления болезни у младших сибсов, после того как заболевание было диагностировано у старшего ребенка в семье.

На момент интервью 32/38 были живы, 4/32 умерли, данные по исходу у 2 пациентов отсутствовали (они были потеряны для наблюдения). Практически все пациенты признаны инвалидами детства, этот статус не оформлен у 3 пациентов с недавно установленным диагнозом. Паллиативный статус оформлен у 10/38 пациентов в возрасте от 4 до 8 лет.

Возраст появления первых симптомов заболевания существенно варьировал: от 1 года 10 мес до 3 лет 6 мес. Возраст детей на момент установления диагноза также был различным: от 1 года (у сибса пациента с ранее установленным диагнозом болезни) до 8 лет. Отмечалась также разница в возрасте выявления первых симптомов и в возрасте установления диагноза в зависимости от места проживания пациента (рис. 1) с более ранней диагностикой в тех случаях, если пациент проживал в населенном пункте, где есть федеральный центр.

В том что касается первых симптомов заболевания, то ведущим симптомом были эпилептические приступы (они отмечались у 35 из 38 пациентов) и задержка или утрата речевого развития (табл. 1); у некоторых заболевание манифестировало с развития нескольких клинических симптомов.

После этого анализировали путь пациента с нейрональным цероидным липофусцинозом 2-го типа.

1. Путь пациента до постановки диагноза. Первоначальный диагноз у пациентов не всегда звучал как нейрональный цероидный липофусциноз

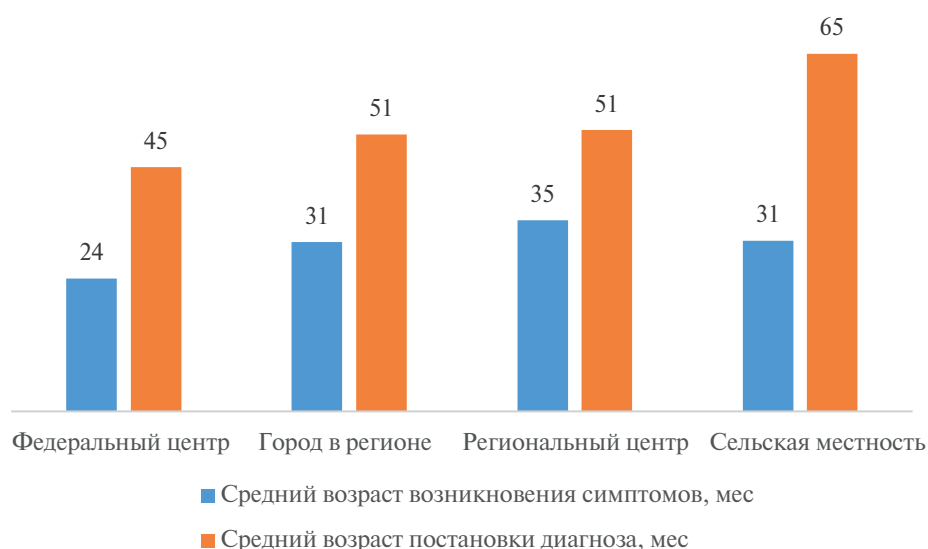


Рис. 1. Средний возраст возникновения симптомов и постановки диагноза в зависимости от места проживания пациентов. Составлено авторами.

Fig. 1. Mean age of onset of symptoms and diagnosis by location of patient. Compiled by the authors

Таблица 1. Первые симптомы нейронального цероидного липофусциноза 2-го типа  
 Table 1. The first symptoms of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2

Первые симптомы заболевания	Число пациентов с симптомом	
	абс.	%
Эпилептические приступы	35	45
Задержка/утрата речевого развития	21	27
Миоклонус	5	6
Задержка/нарушение психического развития	4	5
Атаксия	4	5
Задержка/утрата ранее приобретенных двигательных навыков	4	5
Мышечная дистония в ногах	2	2,5
Повышенная раздражительность	1	1,5
Нарушение сна	1	1,5
Бульбарно-псевдобульбарный синдром	1	1,5
Итого:	78	100
Снижение остроты зрения/полная потеря зрения	0	0
Тремор головы / тремор конечностей	0	0
Пигментная дегенерация сетчатки	0	0
Частичная атрофия зрительных нервов	0	0

2-го типа (такая ситуация отмечалась только в 38% всех случаев); у отдельных пациентов диагноз звучал как неустановленный или как врожденный дефект метаболизма (по 2 в каждом случае). У 54% пациентов имелся диагноз неклассифицированного «генетического заболевания». В табл. 2 приведены сроки постановки диагноза с момента появления первых симптомов; становится очевидным, что у более 80% пациентов заболевание было диагностировано в сроки после 1 года клинического течения.

К моменту установления диагноза кроме эпилептических приступов и задержки речевого развития отмечались и другие симптомы прогрессирования болезни — атаксия и утрата двигательного развития (по 9%), тремор головы и конечностей (6%), спастический тетрапарез (7%), снижение остроты зрения, гиперкинезы, аутистикоподобные поведенческие нарушения и др. у отдельных пациентов.

Были проанализированы инструментальные и лабораторные методы обследования, необходимые при диагностике нейронального цероидного липофусциноза 2-го типа, которые проводились пациентам. Результаты анализа приведены на рис. 2. Очевидно, что электроэнцефалографическое исследование проводилось не всем. При этом провокационная проба при проведении электроэнцефалографии была использована только у 34% пациентов. Электроэнцефалографическое исследование позволило зафиксировать эпилептиформную (межприступную) активность у 84% обследованных. Описания картины магнитно-резонансной томографии сделаны у 40%, при этом атрофические изменения коры и белого вещества, свойственные нейрональ-

ному цероидному липофусцинозу 2-го типа, часто описывались как наружная гидроцефалия или расширение субарахноидальных пространств; не во всех описаниях обращалось внимания на характерную для нейронального цероидного липофусциноза 2-го типа атрофию мозжечка.

После этого пациента направляли либо на определение активности фермента трипептидилпептидазы-1 и таргетное секвенирование (определялись частые мутации в гене), либо на секвенирование нового поколения: полноэкзомное секвенирование или диагностическая эпилептическая панель и другие генетические диагностические панели. В 55% всех случаев диагноз устанавливали при помощи первого варианта обследования. Средний возраст, в котором детям подтвердили диагноз нейронального цероидного липофусциноза 2-го типа, составлял 52 мес, или 4 года 5 мес, но он варьировал в сроки от 12 до 96 мес. В 66% всех случаев заболевание предположил невролог, в 23% случаев — генетик, в отдельных случаях — педиатры и специалист по магнитно-резонансной томографии.

2. Путь пациента после установления диагноза (текущая терапия и наблюдение пациентов). Ведение пациентов с диагнозом нейронального цероидного липофусциноза 2-го типа осуществляется преимущественно неврологами (35%) и генетиками (15%), но в нем также участвуют врачи других специальностей — педиатры и специалисты паллиативной службы (по 14% соответственно). При этом только в 33% случаев (у 13 пациентов) врачи проводят исследование по шкале оценки состояния пациентов (так называемая Гамбургская шкала для оценки

Таблица 2. Распределение по времени от появления первых симптомов до постановки диагноза (в том числе среднее число лет)  
Table 2. Distribution by time from the onset of the first symptoms to the diagnosis (including average number of years)

Период постановки диагноза с момента первых симптомов	Число пациентов	
	абс.	%
До появления первых симптомов	1	3
В течение 1–3 нед*	2	5
От 1 мес до 11 мес	2	5
От 1 года до 1 года 11 мес	17	45
От 2 года до 2 лет 11 мес	8	21
От 3 года до 3 лет 11 мес	1	3
От 4 года до 4 лет 11 мес	1	3
От 5 лет до 5 лет 11 мес	2	5
Нет данных	4	11

Примечание. \* — диагностика у сибсов пациентов с нейрональным цероидным липофусцинозом 2-го типа.

пациента с нейрональным цероидным липофусцинозом 2-го типа). В остальных случаях осуществляется визуальный осмотр пациентов, в том числе по видеосвязи для больных с паллиативным статусом.

Согласно проведенному исследованию только 46% пациентов получают (или когда-либо получали) ферментную заместительную терапию. Еще 13% пациентов в настоящее время оформляют документы для врачебной комиссии на получении ферментной заместительной терапии. В остальных 41% случаев ферментная заместительная терапия не была назначена по причине длительной постановки диагноза нейронального цероидного липофусциноза 2-го типа, что привело к паллиативному статусу и отказу родителей пациентов от терапии. Прекратили начатую ферментную заместительную терапию 3 пациента. Средний срок ожидания фермент-

ной заместительной терапии с момента назначения составил 1,5 года, но с 2019 г. обеспечение ферментной заместительной терапии заметно улучшилось и отдельные пациенты получают ее в течение месяца с момента установления диагноза. Позитивная динамика с сокращением срока ожидания ферментной заместительной терапии приведена на рис. 3.

В 56% случаев инфузии в рамках ферментной заместительной терапии осуществляются по месту жительства пациента. В 33% случаев пациенты из регионов для осуществления первой инфузии ферментной заместительной терапии направляются в Москву (в Российскую детскую клиническую больницу), после чего для продолжения терапии направляются по месту жительства. Данные по длительности получения ферментной замести-

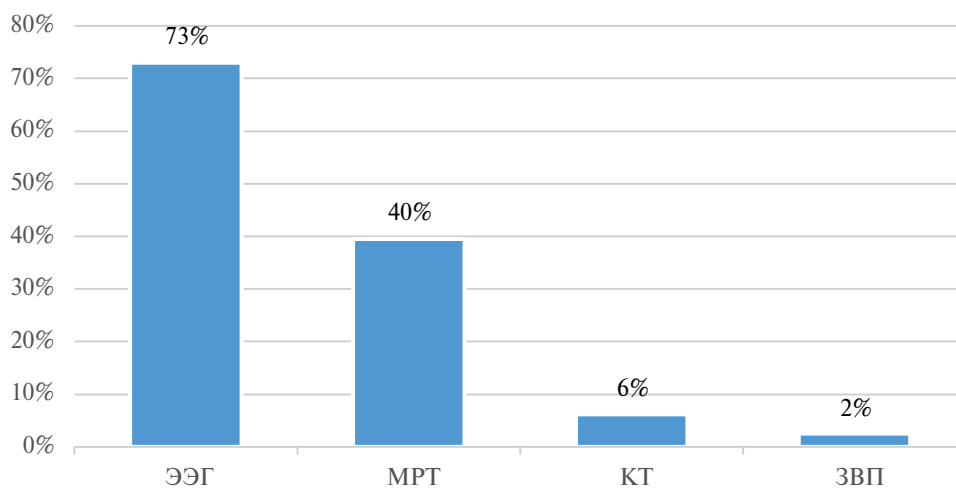


Рис. 2. Частота проведения инструментальных обследований у пациентов с диагнозом нейрональный цероидный липофусциноз 2-го типа (n=38).

ЭЭГ — электроэнцефалограмма; МРТ — магнитно-резонансная томография головного мозга; КТ — компьютерная томография головного мозга; ЗВП — зрительные вызванные потенциалы. Составлено авторами.

Fig. 2. The frequency of instrumental examinations in patients diagnosed with neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (n=38).

EEG — electroencephalogram; MRI — magnetic resonance imaging of the brain; CT - computed tomography of the brain; SVP — visual evoked potentials. Compiled by the authors.

тельной терапии имеются по 15 пациентам, из них только 22% (4/15) получают терапию от 1,5 до 2 лет, у остальных длительность получения колеблется от 1 мес до 1,5 года. Средняя продолжительность пребывания в стационаре для проведения инфузий составляет от 1 до 3 дней. В 67% случаев инфузии в рамках ферментной заместительной терапии осуществляют нейрохирурги по месту пребывания пациента, только в 1 случае инфузии осуществляют непосредственно неврологи. Редко (только в 17% всех случаев) проводится учет количества проколов резервуара Омайя при осуществлении инфузии, хотя специалисты считают, что это необходимо для профилактики инфекционных осложнений. В своих интервью врачи отмечают следующие нежелательные явления терапии: вениткулит у 3 пациентов, повышение температуры тела после введения у 2 и тошнота и рвота у 1 пациента. Врачи сообщили также, что довольно часто нарушается график проведения инфузий (в 44% всех случаев).

В качестве симптоматической терапии 62% пациентов получают самые разные противосудорожные препараты и их комбинации (вальпроевую кислоту, леветирацетам, ламотриджин, топирамат, клоназепам и фенобарбитал); кроме того, применяются миорелаксанты и снотворные средства.

Отвечая на вопрос, с чем связаны поздние сроки установления диагноза нейронального цероидного липофусциноза 2-го типа и позднее назначение ферментной заместительной терапии у наблюдаемых ими пациентов, респонденты дали ответы, представленные на рис. 4.

### Обсуждение

Проведенное нами исследование показало, что нейрональный цероидный липофусциноз 2-го типа на ранних этапах заболевания диагности-

руется неполностью. Пациенты на начальном этапе наблюдаются педиатром или неврологом амбулаторно в поликлинике по месту жительства с различными диагнозами негенетической этиологии, и врачи часто не видят первых симптомов, характерных для этого редкого заболевания. Как правило, устанавливают диагнозы «незначительная задержка речевого развития», «когнитивные нарушения», «поведенческие нарушения» и назначают препараты без доказанной эффективности в отношении речевых нарушений (элькар, глицин, пантогам). При первом эпилептическом приступе чаще всего пациент госпитализируется по скорой помощи, при этом профиль стационара может быть различным — от травматологии до инфекционного отделения в зависимости от мнения врача. Не всем пациентам после этого назначается электроэнцефалография, а провокация фотостимуляцией проводится только в 1/3 случаев, хотя она позволила бы выявить специфический для нейронального цероидного липофусциноза 2-го типа фотопароксизмальный ответ на низкие частоты фотостимуляции. Магнитно-резонансная томография головного мозга, как правило, проводится реже ввиду недостаточной оснащенности, недостаточного количества квот, неготовности родителей проводить обследование ребенку под наркозом. Существует противоречие между мнением врачей-экспертов, которые заявляют, что регионы в полной мере обеспечены техникой для диагностики и доступность для населения данных видов инструментального обследования находится на высоком уровне, и реальной практикой. Очевидно также отсутствие стандартизации заключений по магнитно-резонансной томографии головного мозга и по электроэнцефалографии. Так, описание электроэнцефалограммы варьирует от подробных дета-

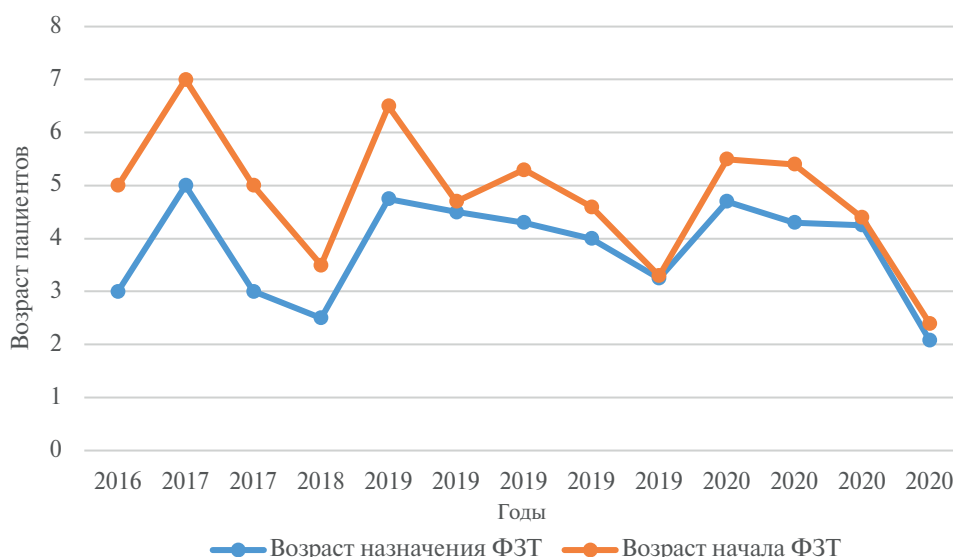


Рис. 3. Динамика ожидания ферментной заместительной терапии с даты назначения. Составлено авторами.

Fig. 3. Dynamics of waiting to receive of enzyme replacement therapy from the date of appointment. Compiled by the authors

лей до простого упоминания об отсутствии эпилептиформной активности. Неправильная трактовка полученных данных магнитно-резонансной томографии (в частности, описание атрофических изменений в мозге) приводит к утрате специфических симптомов заболевания и к задержке постановки диагноза. Фактически при постановке диагноза нейронального цероидного липофусциноза 2-го типа врачи ориентируются на клиническую картину и данные генетических исследований. Довольно часто не проводится магнитно-резонансная томография головного мозга повторно через определенное время, хотя это исследование в динамике дает четкую картину нарастания атрофических изменений, особенно заметных в мозжечке.

Несмотря на позитивную динамику в последние годы, врачи считают, что информированность неврологов о заболевании находится на недостаточном уровне. Не все регионы могут быть в достаточной мере осведомлены о доступности программы биохимической диагностики. Определение активности фермента проводится в лаборатории наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова». Доставка и исследование проводятся бесплатно для пациента и медицинского учреждения. Незнание этого приводит к тому, что родителям предлагается пройти исследование платно, отправка биоматериала курьерской службой иногда оплачивается отдельно за счет лечебного учреждения. Низкая осведомленность о ней-

рональном цероидном липофусцинозе 2-го типа касается не только неврологов, но и генетиков, а также специалистов магнитно-резонансной томографии в части корректной интерпретации результатов обследования.

В идеальном варианте пациент с выявленным нейрональным цероидным липофусцинозом 2-го типа должен быть сразу направлен в специализированный экспертный центр/центры и первая консультация после установления диагноза должна проводиться врачом, который имеет опыт работы с такими детьми [3]. Родители должны получить полную информацию по заболеванию, а мультидисциплинарная команда специалистов будет наблюдать и лечить этого пациента в дальнейшем. У нас в стране есть отдельные врачи, которые могут профессионально оценить состояние пациента, провести беседу и осуществить ферментную заместительную терапию. Но мультидисциплинарный подход осуществим пока только на уровне федеральных центров (Российская детская клиническая больница) и крупных больниц (Московской городской детской клинической больницы). Целостный и мультидисциплинарный подход должен применяться к пациентам с нейрональным цероидным липофусцинозом 2-го типа везде, где это возможно [3]. Важна также эмоциональная и психологическая поддержка семей, в том числе профессиональная.

Недостаточно часто используется Шкала клинической оценки нейронального цероидного липофусциноза 2-го типа (табл. 3), которая проста в проведе-



Рис. 4. Ответы врачей на вопрос о причинах поздней диагностики нейронального цероидного липофусциноза 2-го типа и позднего осуществления ферментной заместительной терапии (процент от общего числа ответов). Составлено авторами.

Fig. 4. Doctors' answers to the question about the reasons for the late diagnosis of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 and the late implementation of enzyme replacement therapy (percentage of the total number of answers). Compiled by the authors

Таблица 3. Шкала клинической оценки движения и речи при заболевании нейрональным цероидным липофусцинозом 2-го типа  
 Table 3. Scale for the clinical assessment of movement and speech in neuronal ceroid lipofuscinosis type 2

Область	Оценка баллы	описание
Моторика	3	Абсолютно нормальная походка. Нет выраженной атаксии или патологических падений
	2	Может ходить самостоятельно, определяемая способностью ходить без поддержки на 10 шагов. Явная нестабильность, могут быть периодические падения
	1	Требуется сторонняя помощь для ходьбы или возможно только перемещение ползком
	0	Невозможность передвигаться
Речь	3	Очевидно нормальная речь. Понятная и соответствует возрасту. Пока не отмечено снижение речевой функции
	2	Удается определить ненормальность речи: некоторые слова понятны, пациент может формировать короткие предложения для передачи понятий, запросов или потребностей. Эта оценка означает снижение способности по сравнению с предыдущим уровнем (от индивидуального максимума, достигнутого ребенком)
	1	Едва различимая речь. Несколько понятных слов
	0	Нет понятных слов или звукообразования

нии и позволяет оценить динамику неврологического статуса пациента, в том числе при получении ферментной заместительной терапии. Шкала клинической оценки нейронального цероидного липофусциноза 2-го типа разработана на основе Гамбургской шкалы оценки позднего инфантильного нейронального цероидного липофусциноза. Стандартизованную систему оценки можно применять для получения количественной оценки прогрессирования заболевания в момент постановки диагноза и с целью контроля угасания функций с течением времени [7]. В шкале выделяются 2 первичных критерия — двигательная функция и речь, дополнительно можно оценивать еще 2 вспомогательных критерия — судороги и остроту зрения.

Каждая функциональная область оценивается по шкале от 3 (норма) до 0 баллов (полное нарушение функции) [7]. Самый высокий балл при оценке моторной и речевой функций — 6 [7]. Для отслеживания прогрессирования заболевания, кроме этой шкалы, необходимо использовать повторные записи электроэнцефалографии, дневники эпилептических приступов, осмотр окулиста, повторные магнитно-резонансные томограммы и оценку когнитивных функций по соответствующим шкалам 1 раз в 6–12 мес [3].

Длительная патогенетическая терапия церлипоназой альфа также должна проводиться опытной и квалифицированной командой врачей [8]. Препарат в РФ не зарегистрирован, применяется по специальному разрешению МЗ РФ после положительного заключения консилиума федерального центра. Следует обращать внимание на соблюдение интервалов между инфузиями и недопустимость перерывов в терапии,

так как нарушение режима лечения сопровождается потенциальным риском ухудшения состояния пациента и прогрессирования симптомов нейронального цероидного липофусциноза 2-го типа. Основным клинически значимым побочным эффектом ферментной заместительной терапии являются бактериальные менингиты, венитрикулиты поэтому вопросы асептики при интратекальном введении препарата чрезвычайно важны. Терапия осуществляется пожизненно, поэтому так важны различные аспекты ее безопасности и адекватной оценки ее эффективности.

### Выводы

1. Эффективность ферментной заместительной терапии при нейрональном цероидном липофусцинозе 2-го типа в значительной мере определяется ее ранним началом.

2. Для раннего начала ферментной заместительной терапии необходима информированность врачей (педиатров, неврологов, генетиков) как о самом заболевании, так и современных методах его диагностики. Определение активности фермента проводится бесплатно методом «сухого пятна», и ответ будет получен быстро. Необходимое условие для обеспечения ферментной заместительной терапией и генетическое тестирование.

3. Диагноз нейронального цероидного липофусциноза 2-го типа нужно предположить у любого ребенка с задержкой речевого развития, если у него развивается неспровоцированный эпилептический приступ, могут также возникать фебрильные судороги.

4. Динамическое наблюдение ребенка с диагнозом нейронального цероидного липофусциноза 2-го типа, осуществление ферментной заместитель-

ной терапии и оценка ее эффективности должны осуществляться специально обученной мультидисциплинарной командой специалистов.

### Благодарности

Авторы статьи выражают благодарность следующим докторам-экспертам, принявшим участие в интервью: Бархатову М.В. (Красноярск), Буяновой Г.В. (Челябинск), Вялых Е.К. (Курск), Ганиной Н.В. (Новосибирск), Гукосьяну Д.И. (Краснодар), Дубковой Н.Г. (Абакан), Ермоленко Н.А.

(Воронеж), Загайновой Н.С. (Барнаул), Кондаковой О.Б. (Москва), Коталевской Ю.Ю. (Москва), Краевой Л.С. (Томск), Крыловой И.Л. (Владимир), Невмержицкой К.С. (Екатеринбург), Номеровской А.А. (Симферополь), Пагава Л.Б. (Астрахань), Печатниковой Н.Л. (Москва), Понятовой О.А. (Москва), Поснову А.А. (Оренбург), Салюковой О.А. (Томск), Сайфулиной Е.В. (Уфа), Серебренниковой Э.Б. (Пермь), Сопруновой И.В. (Астрахань), Стародубцевой Ю.Б. (Коломна), Ткачевой Н.В. (Астрахань), Шафорост А.А. (Ставрополь).

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES):

1. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Петрухин А.С. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков: диагностика и подходы к лечению (2-е изд., перераб. и доп.). М.: Литтерра, 2017; 233–251. [Mikhailova S.V., Zakharova E.Yu., Petrukhin A.S. Neurometabolic diseases in children and adolescents: diagnosis and treatment approaches (2nd ed., revised and expanded). Moscow: Litterra, 2017; 233–251. (in Russ.)]
2. Руденская Г.Е., Захарова Е.Ю. Наследственные нейрометаболические болезни юношеского и взрослого возраста. М.: GEOTAR-Media, 2018; 160–170. [Rudenskaya G.E., Zakharova E.Y. Hereditary neurometabolic diseases of youth and adulthood. Moscow: GEOTAR-Media, 2018; 160–170. (in Russ.)]
3. Mole S.E., Schulz A., Badoe E., Berkovic S.F., de Los Reyes E.C., Dulz S. et al. Guidelines on the diagnosis, clinical assessments, treatment and management for CLN2 disease patients. *Orphanet J Rare Dis* 2021; 16(1): 185. DOI: 10.1186/s13023-021-01813-5
4. Specchio N., Ferretti A., Trivisano M., Pietrafusa N., Pepi C., Calabrese C. et al. Neuronal Ceroid Lipofuscinosis: Potential for Targeted Therapy. *Drugs* 2021; 81(1): 101–123. DOI: 10.1007/s40265-020-01440-7. PMID: 33242182
5. Mole S.E., Anderson G., Band H.A., Berkovic S.F., Cooper J.D., Kleine Holthaus S.M. et al. Clinical challenges and future therapeutic approaches for neuronal ceroid lipofuscinosis. *Lancet Neurol* 2019; 18(1): 107–116. DOI: 10.1016/S1474
6. Сушко В.А., Спасенников Б.А. Социология медицины: вопросы методологии. Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко. 2021; 2: 90–99 [Sushko V.A., Spasennikov B.A. Sociology of medicine: issues of methodology. *Bulleten' Nacional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshchestvennogo zdorov'ja imeni N.A. Semashko* 2021; 2: 90–99. (in Russ.)]
7. Steinfeld R., Heim P., von Gregory H., Meyer K., Ullrich K., Goebel H.H. et al. Late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis: quantitative description of the clinical course in patients with CLN2 mutations. *Am J Med Genet* 2002; 112(4): 347–354. DOI: 10.1002/ajmg.10660. PMID: 12376936
8. Schulz A., Ajayi T., Specchio N., de Los Reyes E., Gissen P., Ballon D. et al.; CLN2 Study Group. Study of Intraventricular Cerliponase Alfa for CLN2 Disease. *N Engl J Med* 2018; 378(20): 1898–1907. DOI: 10.1056/NEJMoa1712649

Поступила: 10.10.22

Received on: 2022.10.10

### Конфликт интересов:

Статья подготовлена на основе данных исследования, проведенного АО «Астон Консалтинг». Исследование проводилось при поддержке «БиоМарин Интернэшнл» (Москва). Е.Ю. Захарова не имеет конфликта интересов по данной статье. Е.Д. Белоусова и С.В. Михайлова получали гонорары за лекции от компании «БиоМарин Интернэшнл» (Москва).

### Conflict of interest:

The article was prepared on the basis of data from a study conducted by Aston Consulting JSC. The study was supported by BioMarine International (Moscow). E.Yu. Zakharova has no conflict of interest under this article. E.D. Belousova and S.V. Mikhailova received lecture fees from BioMarine International (Moscow).