

## Международная конференция по болезням накопления гликогена

28–30 ноября 2013, Гейдельберг

28–30 ноября 2013 г. в Гейдельберге (Германия) состоялась Международная конференция по болезням накопления гликогена (БНГ). Гейдельберг – один из самых старых университетских городов Европы. История медицинского факультета университета Гейдельберга насчитывает более 600 лет, и не случайно этот немецкий город стал местом проведения конференции.

В числе 333 участников зарегистрированы 166 ведущих медицинских экспертов и исследователей в области БНГ, 39 представителей фармакологических фирм и биотехнологических компаний, 99 пациентов, страдающих разными формами БНГ, а также 29 представителей ассоциаций пациентов из разных стран. Последнее обстоятельство особо подчеркивали выступавшие на церемонии открытия профессора – патрон конференции Арнольд Рейсер, председатель научного комитета Бенедикт Шоссер, вице-президент Немецкого общества поддержки пациентов с БНГ Герхард Экстайн, руководитель Центра редких болезней Медицинского центра университета Гейдельберга Георг Хофман. Это связано с возрастающей ролью в обществе и координационными возможностями ассоциаций пациентов из самых разных частей света, что еще раз свидетельствует о важности обсуждаемой медицинской проблемы, несмотря на то, что БНГ относятся к редким состояниям. Ассоциации пациентов были представлены в основном странами Северной и Южной Америки, Европы, Австралии и несколько меньше – Азии и Африки. Впервые на подобном форуме были делегаты из России, представляющие Межрегиональную благотворительную общественную организацию «Общество инвалидов, страдающих синдромом Хантера, другими формами мукополисахаридоза и иными редкими генетическими заболеваниями».

На конференции был прочитан 81 доклад, проведено обсуждение 50 постерных сообщений. В первый день мероприятия рассматривались результаты исследования БНГ: роль аутофагии в патогенезе болезни Помпе (проф. Нина Рабен, США) и аутофагия при естественном течении гликогеноза II типа и при заместительной энзимотерапии (ЗЭТ) (проф. Коррадо Анджелини, Италия), роль экспериментальных моделей животных (модели для каждого выбранного энзима) в изучении гликогенозов I, II, III и V типов (Антони Андре, Испания; Джиромо Коми, Италия), вопросы

генной терапии гликогенозов Ia и II типов с использованием векторов аденоассоциированного вируса (Двайт Коэберл, США). Обсуждались результаты анализов повторной биопсии мышц пациентов с инфантильной формой болезни Помпе при длительной ЗЭТ, отличающихся по наличию CRIM-положительной или CRIM-отрицательной реакции, и вопросы скрининга новорожденных с максимально ранним определением необходимости терапии (Стефания Аустин, США), результаты молекулярно-генетических исследований БНГ.

Во 2-й день работы конференции рассматривались вопросы осложнений со стороны разных органов и систем при БНГ, в первую очередь со стороны дыхательной системы при гликогенозе II типа (Марк Робертс, Великобритания). При инфантильной форме болезни Помпе показана важность полисомнографического исследования (Суфийя Кансагра, США) и оценки функции диафрагмы (Барбара Смит, Великобритания). Впервые продемонстрировано, что в 50–80 % случаев при болезни Помпе с поздним началом имеются симптомы со стороны мочевыделительной системы и акта дефекации (нарушение мочеиспускания, недержание кала и т.п.), связанные с нарушениями лизомального цикла в соответствующих нервах и иннервируемых ими мышечных волокнах, выходящими за рамки очевидных изменений в скелетных мышцах (Эрин МакНамара, США). Вовлечение костей продемонстрировано при БНГ I и III типов (Хелен Манди, Великобритания).

С учетом успехов ЗЭТ, достигнутых при болезни Помпе (Анс ван дер Плоег, Голландия), особый интерес вызвали исследования по использованию фармакологических шаперонов, восстанавливающих конформацию белков и препятствующих их деградации (Джианкарло Паренти, Италия). У 13 пациентов с гликогенозом II типа показано значительное увеличение активности в крови  $\alpha$ -глюкозидазы при комбинированном использовании ЗЭТ и шаперона N-бутилдеоксиноджеримицина (NB-DNJ). На моделях гликогеноза Ia типа у мышей предложены варианты генной терапии с использованием векторов аденоассоциированных вирусов псевдотипа 2/8 (AAV8), вызывающего экспрессию глюкозо-6-фосфатазы- $\alpha$  (Джанис Чоу, США), при этом достигнуты нормальное накопление жира в печени, нормальный профиль толерантности к глюкозе, снижение уровня инсулина натощак и нор-

могликемия в течение 24 ч при Ia типе. Обсуждались возможности трансплантации стволовых клеток при гликогенозе Ia, как примера генетического синдрома с мутацией одного гена (Алессандра Эва, Италия). Представлены положительные результаты предотвращения развития аденомы печени у мышей с БНГ Ib типа при введении лентивирусного вектора экспрессии комплекса глюкозо-6-фосфатазы (Джулия Клар, Франция). Обсуждались вопросы трансплантации гепатоцитов (Альберто Бурлина, Италия), трансплантации печени при БНГ I и III типов (Филипп Лабрюне, Франция). Предложен многообещающий подход в лечении болезни Помпе, направленный на восстановление толерантности к рекомбинантному энзиму алглюкозидазе- $\alpha$ , развивающейся при повторных введениях (Магали Кремер, Франция).

В очередной раз показана роль современных методов магнитно-резонансной и компьютерной визуализации в диагностике БНГ (Андрей Сурков, Россия), а также выявления неинвазивных биомаркеров и критериев количественной оценки прогрессирования болезни и эффективности ЗЭТ на примере болезни Помпе (Пьер Карлиер, Франция). Для оценки эффективности лечения БНГ предложено внедрять методы магнитно-резонансной спектроскопии в реальном времени, позволяющей неинвазивно различать структурные и функциональные нарушения, связанные с непереносимостью нагрузки, что в ряде случаев заменяет повторную биопсию мышцы (Катарина Тоау, Голландия; Клер Вари, Франция).

Большой интерес вызвало обсуждение необходимости лечебной физкультуры и правильного мотивирования больного, например занятий аэробными упражнениями при болезни Мак-Ардля (Георг Боллиг, Норвегия) и болезни Помпе с поздним началом (Стефан Дандо, Великобритания); показаны безопасность и эффективность регулярных упражнений: занятия в объеме 60–70 % от максимальной оксидативной нагрузки по 20–40 мин 3–5 раз в неделю улучшают состояние пациентов с гликогенозами V–VII типов (Рональд Халлер, США). Подчеркивалась необходимость соблюдения диеты при БНГ, «суммированной» в доступные для пациентов рекомендации (Мануэль Карнеро Грегорио, Испания; Катали Росс, США). Соблюдение диеты, направленной на снижение (до 350 мг/дл) и контроль уровня триглицеридов в крови, существенно уменьшает риск развития аденомы печени (Ричард Биегле, США). Не все специалисты уверены в эффективности диетических рекомендаций, хотя необходимость соблюдения правильного образа

жизни и контроля обмена углеводов единодушно поддержана всеми.

Особое внимание было уделено психологическому статусу пациентов с БНГ (Лиза Мерло, США), этическим проблемам «высокие затраты/малая эффективность» при редких болезнях метаболизма (Моника Бобберт, Германия). Выявление заболевания является проблемой не только пациента, но и всех его родственников, которые с самого начала должны понимать особенности жизни этих больных. Оказалось, что появление в семье больного с БНГ в 29 % случаев заставляет членов семьи менять работу и/или стиль занятости, 30 % увольняются из-за необходимости постоянного ухода за больными родственниками, 19 % вынуждены решать жилищные проблемы вплоть до продажи квартиры или дома. В Европе каждому 10-му пациенту недоступны лекарственные средства для поддержания здоровья. В 25 % случаев задержка постановки правильного диагноза по-прежнему составляет от 5 до 30 лет, причем это касается как стран с развитой медицинской инфраструктурой, так и развивающихся стран. Ярким примером сказанного послужило выступление пациентки из Голландии, которая смогла установить причину своей болезни через несколько лет после дебюта, хотя все симптомы гликогеноза II типа были достаточно выражены, — благодаря самостоятельному анализу сайтов в Интернете и последующему целевому обращению к специалисту (Вильма Трейер, Голландия). В целях решения диагностических проблем для пациентов с жалобами со стороны мышечной системы предложено широкое использование элементарных опросников (Лоренц Григулл, Германия). Следует учитывать значительное финансовое обременение пациентов с БНГ, одной из самых проблемных групп наследственных болезней, особенно в небольших и развивающихся странах. Все эти вопросы активно обсуждались совместно с медицинскими экспертами, представителями ассоциаций пациентов, а также с самими пациентами. Эмоциональные и психологические особенности пациентов с БНГ, юридические аспекты возможности получения образования и карьеры стали темой открытого заседания «Ночь пациентов».

Конференция была проведена на высшем организационном и информационном уровне и отличалась прагматичной скромностью и четкостью всех мероприятий, она способствовала правильному пониманию задач ближайшего будущего, стоящих перед научными коллективами, занимающимися самыми разными аспектами клиники, патогенеза и разработки новых подходов в терапии наследственных болезней обмена.

*С.С. Никитин*