

Н.Д. Вашакмадзе^{1, 2}, Н.В. Журкова², Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}, Н.В. Федорова², М.А. Бабайкина²¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация² НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация

Ненейропатическая форма мукополисахаридоза II типа: клинические случаи

Контактная информация:

Вашакмадзе Нато Джумберовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, заведующая отделом орфанных болезней и инвалидизирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, тел.: +7 (499) 137-01-97, e-mail: nato-nato@yandex.ru

Статья поступила: 14.01.2021, принята к печати: 24.02.2021

Обоснование. Мукополисахаридоз (МПС) II типа — X-сцепленное наследственное заболевание из группы лизосомных болезней накопления, при котором снижение/отсутствие активности фермента идуронат-2-сульфатазы приводит к нарушению распада гликозаминогликанов (ГАГ). Накопление ГАГ в лизосомах ведет к нарушению функции различных тканей и органов. Различают нейропатическую (тяжелую) и ненейропатическую (относительно легкую) формы заболевания. Диагностика ненейропатической формы МПС II в раннем возрасте является сложной задачей, поскольку заболевание медленно прогрессирует, а ранние симптомы малозаметны. **Описание клинических случаев.** В статье приведено описание трех клинических случаев ненейропатической формы МПС II. У больных отмечены негрубые изменения черт лица по типу гаргоилизма, гепатомегалия, грыжи, рецидивирующие отиты, невоспалительные контрактуры суставов, поражение клапанов сердца. Рост детей соответствовал возрасту или был чуть ниже референсных значений. Описываемую форму МПС II характеризовало отсутствие когнитивных нарушений. **Заключение.** Показана эффективность ферментозаместительной терапии: отмечено выраженное улучшение клинической симптоматики, замедление прогрессирования болезни и значительное улучшение качества жизни.

Ключевые слова: дети, лизосомные болезни накопления, мукополисахаридоз II типа, ненейропатическая форма, ферментозаместительная терапия, идурсульфаз

Для цитирования: Вашакмадзе Н.Д., Журкова Н.В., Намазова-Баранова Л.С., Федорова Н.В., Бабайкина М.А. Ненейропатическая форма мукополисахаридоза II типа: клинические случаи. Вопросы современной педиатрии. 2021; 20(1):72–80. doi: 10.15690/vsp.v20i1.2238

Nato D. Vashakmadze^{1, 2}, Natalia V. Zhurkova², Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}, Nina V. Fedorova², Marina A. Babaykina²¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation² Research Institute of Pediatrics and Children's Health in «Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences», Moscow, Russian Federation

Non-Neuropathic Form of Mucopolysaccharidosis Type II: Clinical Cases

Background. Mucopolysaccharidosis (MPS) type II is an X-linked hereditary disease from the lysosomal storage diseases group. The absence or malfunctioning of the iduronate-2-sulfatase enzyme leads to disruption in glycosaminoglycans (GAG) degradation. The GAG accumulation in lysosomes leads to dysfunction of various tissues and organs. There are neuropathic (severe) and non-neuropathic (relatively mild) forms of the disease. Early diagnostics of non-neuropathic form of MPS II is quite difficult due to slow disease progression and because early symptoms are hard to notice. **Clinical Cases Description.** This article describes three clinical cases of non-neuropathic form of MPS II. Patients had following symptoms: non-rough facial features changes (gargoylism), hepatomegaly, hernias, recurrent otitis, non-inflammatory joint contractures, and cardiac valves involvement. The children height conformed to the age or was little lower than reference values. The described form of MPS II is characterized with the absence of cognitive impairment. **Conclusion.** Enzyme replacement therapy efficacy has been shown via disease progression slowing down, significant improvement of clinical symptoms and quality of life.

Key words: children, lysosomal storage diseases, mucopolysaccharidosis type II, non-neuropathic form, enzyme replacement therapy, idursulfase

For citation: Vashakmadze Nato D., Zhurkova Natalia V., Namazova-Baranova Leyla S., Fedorova Nina V., Babaykina Marina A. Non-Neuropathic Form of Mucopolysaccharidosis Type II: Clinical Cases. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2021;20(1): 72–80. doi: 10.15690/vsp.v20i1.2238

ОБОСНОВАНИЕ

Мукополисахаридоз, тип II (МПС II, синдром Хантера) — редкое наследственное заболевание из группы лизосомных болезней накопления, обусловленное недостаточностью идуонат-2-сульфатазы. Дефицит фермента приводит к накоплению в лизосомах гликозаминогликанов (ГАГ) — гепарансульфата и дерматансульфата — с последующим нарушением функционирования и гибелью клеток [1]. Тип наследования — X-сцепленный (Xq28) рецессивный. МПС II является генетически гетерогенным заболеванием. И хотя генотип-фенотипических корреляций не описано, показано, что протяженные делеции и дубликации сайтов сплайсинга могут приводить к развитию тяжелой формы болезни [1].

Распространенность мукополисахаридозов составляет приблизительно 1:25 000 новорожденных [2], МПС II — по одним данным, 0,30–0,71 на 100 000 живых новорожденных [2], по другим — 0,38–1,09 на 100 000 живых новорожденных мальчиков [2, 3]. В европейских странах заболеваемость МПС I и МПС III выше, чем МПС II [4], а в Южной Корее и Японии случаи МПС II составляют более чем 50% всех случаев заболевания [3].

Клинические проявления МПС II разнообразны и затрагивают практически все органы и ткани. Болезнь манифестирует в первые годы жизни частыми респираторными инфекциями, отитами, бронхитами, грыжами. Далее происходит огрубление черт лица, формируется гурлероподобный фенотип. В более старшем возрасте возникают тугоухость, тугоподвижность суставов, контрактуры крупных и мелких суставов, развиваются недостаточность и/или стеноз митрального и аортального клапанов, кардиомиопатия, обструктивные заболевания дыхательных путей, гепатоспленомегалия [5, 6].

Различают нейропатическую (тяжелую) и ненейропатическую (относительно легкую, без поражения центральной нервной системы (ЦНС)) формы заболевания. По данным R. Froissart и соавт., ненейропатический фенотип имеет место у 40% пациентов с МПС II [7]. При нейропатической форме возраст начала заболевания — 1–3-й годы жизни. У пациентов наблюдаются задержку психоречевого развития с последующим регрессом навыков, нарушение координации движений, изменяется поведение, дети становятся агрессивными. Далее поражение ЦНС прогрессирует, развиваются спастический тетрапарез, псевдобульбарные нарушения, судорожный синдром, компрессия шейного отдела спинного мозга. У части пациентов диагностируют гидроцефалию. Больные погибают на втором десятилетии жизни от осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы на фоне прогрессирующего поражения ЦНС [7, 8]. Клинические признаки при ненейропатической форме, как правило, манифестируют в более позднем возрасте (с 5 лет и старше). Характерно отсутствие прогрессирующего поражения ЦНС, серьезных когнитивных и поведенческих нарушений [8]. В связи с этим у пациентов, имеющих минимальные поведенческие и когнитивные нарушения, сначала верифицируют ненейропатическую форму заболевания, и лишь по мере прогрессирования заболевания становится ясным, что пациенты имеют тяжелую форму МПС II [9].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Клинический пример № 1

Мальчик А., 14 лет. При поступлении родители предъявляли жалобы на агрессивность в поведении ребенка.

Анамнез болезни

В возрасте 1,5 лет педиатром по месту жительства установлена гепатомегалия без нарушения самочувствия; в биохимическом анализе крови — без патологии. Рекомендовано динамическое наблюдение. Учитывая отягощенный семейный анамнез (МПС II у дяди мальчика по материнской линии), в возрасте ребенка 2 года 8 мес родители самостоятельно обратились для консультации к генетику. Помимо гепатомегалии, врач отметил частые отиты, риниты, снижение слуха, эмоциональную лабильность, своенравность и фенотипические особенности: широкую запавшую переносицу, легкий эпикант, полные губы, пупочную грыжу, большой живот, умеренную тугоподвижность в суставах концевых фаланг кистей рук. При лабораторном обследовании выявлено снижение активности идуонатсульфатазы (0,42 нмоль 4-MU/мг белка/4 ч; норма > 17), повышение экскреции ГАГ с мочой до 26 мг/ммоль креатинина (норма — до 13 мг/ммоль креатинина). Проведено молекулярно-генетическое обследование: в гене *IDS* обнаружен патогенный вариант *c.697A>G (p.Arg233Gly)* в гомозиготном состоянии. Мальчику установлен диагноз «Мукополисахаридоз II типа (болезнь Хантера)» (рис. 1).

Для комплексного обследования и инициации терапии в возрасте 4 лет 2 мес пациент был госпитализирован в федеральный клинический центр. При поступлении у мальчика отмечалась эмоциональная лабильность. Поведение адекватное. В быту и во времени ориентиро-

Рис. 1. Мальчик А. (клинический пример № 1), возраст 2 года 5 мес
Fig. 1. Boy A. (clinical case № 1), age of 2 years 5 months



Источник: Вашакмадзе Н.Д. и соавт., 2021.
Source: Vashakmadze N.D. et al., 2021.

ван. Сон спокойный. Интересы и навыки сформированы соответственно возрасту. Речь фразовая, словарный запас небольшой. Внимание неустойчивое. Интеллект — возрастная норма. По внутренним органам обращало на себя внимание увеличение печени на 2 см от края реберной дуги. Из-за частых респираторных заболеваний проконсультирован отоларингологом; диагностированы аденоиды 2-й степени, рецидивирующие отиты. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ): миксоматоз створок митрального клапана, регургитация на митральном (1–2-й степени) и аортальном клапанах (1-й степени). По данным УЗИ органов брюшной полости: гепатоспленомегалия. Ночной кардиореспираторный мониторинг выявил синдром обструктивного апноэ сна легкой степени. По данным МРТ головного мозга и шейного отдела позвоночника: картина преимущественно перивентрикулярных очаговых изменений белого вещества больших полушарий, вероятнее всего, резидуального генеза; диффузные множественные расширенные периваскулярные пространства; шейный отдел позвоночника — нарушение статики в виде тенденции к кифозу на уровне C₃–C₄ с умеренным сужением переднего дурального пространства. В остальном МРТ-картина без патологии. Начата ферментозаместительная терапия (ФЗТ) идурсульфазой в дозе 0,5 мг/кг массы тела еженедельно. Через 8 мес на фоне ФЗТ у ребенка нормализовались размеры печени и селезенки, контрактуры в кистях стали менее выраженными, возросла двигательная активность, смягчились черты лица, улучшилась речевая функция, а через 1 год при проведении ночного кардиореспираторного мониторинга не были обнаружены и дыхательные нарушения. Мальчик перестал болеть респираторными заболеваниями, отитами. Концентрация ГАГ в моче нормализовалась (9 мг/ммоль креатинина).

Рис. 2. Мальчик А. (клинический пример № 1), возраст 14 лет (через 10 лет после старта ФЗТ)

Fig. 2. Boy A. (clinical case № 1), age of 14 years



Источник: Вашакмадзе Н.Д. и соавт., 2021.
Source: Vashakmadze N.D. et al., 2021.

Анамнез жизни

Ребенок от 2-й беременности (1-я — медицинский аборт), протекавшей на фоне субклинического гипотиреоза, легкого токсикоза в I триместре, респираторной инфекции на 5-й и 18-й нед гестации. Первые оперативные роды проведены на 40-й нед ввиду слабости родовой деятельности, оценка по шкале APGAR — 5/6/7 баллов. Масса тела при рождении — 3452 г, длина — 50 см, окружность головы — 34 см, окружность груди — 33 см. Из-за синдрома дыхательных расстройств переведен на 2-й этап выхаживания, где проводили обследование и лечение на протяжении 2 нед. Мальчик выписан с диагнозом «Перинатальное поражение ЦНС гипоксически-травматического генеза, ранний восстановительный период. Церебральная ишемия 2-й степени, гипертензионный синдром, натальная травма шейного отдела позвоночника: верхний вялый парализ. Внутриутробная инфекция неуточненной этиологии».

После выписки мальчик развивался по возрасту. Наблюдался у невролога по поводу последствий перинатального поражения ЦНС.

Перенесенные заболевания: в раннем возрасте частые респираторные заболевания, отиты; ветряная оспа в возрасте 11 лет. Привит в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок.

В возрасте 13 лет — перелом ноги.

Физикальная диагностика

В возрасте 14 лет рост — 172 см, вес — 64 кг, индекс массы тела (ИМТ) — 22 кг/м². Состояние ребенка и самочувствие не страдают. Не лихорадит. Активен. Кожные покровы смуглые, чистые. Катаральных явлений нет. Умеренное ограничение подвижности в лучезапястных, плечевых и коленных суставах. Дыхание шумное. Носовое дыхание не затруднено. В легких дыхание везикулярное, проводится равномерно по всем полям, хрипов нет. Частота дыхания — 18/мин. Область сердца визуально не изменена. Границы относительной сердечной тупости в норме. Тоны сердца звучные, ритмичные, неинтенсивный диастолический шум на основании сердца. Артериальное давление (АД) на руках — 110/70 мм рт. ст., ЧСС — 70 уд/мин. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Физиологические отправления в норме (рис. 2).

Лабораторные исследования

Клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, коагулограмма без патологических изменений. Концентрация NT-proBNP находится в пределах референсных значений.

Инструментальное обследование

ЭКГ. ЧСС — 60–68 уд./мин. Интервалы RR = 1,0–0,88; P = 80 мс, PR (PQ) = 151 мс, QRS = 102 мс, QT = 388 мс, QTc = 397. Нормальное положение электрической оси сердца (ЭОС). Легкая синусовая брадиаритмия. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса. В ортостазе — синусовый ритм, увеличение ЧСС на 68% (избыточное), нарушение реполяризации миокарда желудочков.

Холтеровское мониторирование ЭКГ. В дневное время доминирует синусовый ритм, ЧСС в пределах возрастной нормы. В ночное время — незначительная синусовая брадикардия. Зарегистрированы 2 одиночные монотормфные желудочковые экстрасистолы и 5 одиночных суправентрикулярных экстрасистол. В период сна зарегистрировано 16 пауз ритма, максимальная продолжительностью — 1420 мс (норма — до 1300 мс) за счет аритмии на фоне миграции водителя ритма.

Суточное мониторирование АД. В дневное время выявлена лабильная систолическая и стабильная диастолическая артериальная гипотензия. В дневное время среднее систолическое АД (САД) в пределах нормы (113 мм рт. ст.), среднее диастолическое АД (ДАД) — снижено (63 мм рт. ст.). В ночное время средние САД и ДАД в норме (106/59 мм рт. ст.). В дневное время повышен индекс времени гипотензии САД и ДАД (38 и 56% соответственно), в ночное время повышен индекс времени гипертензии САД (20%). Максимальное повышение АД — до 138/63 мм рт. ст., минимальное снижение АД — до 90/44 мм рт. ст.

ЭхоКГ. Situs solitus. Створки аортального клапана утолщены, пролапс краевой зоны некоронарной створки, недостаточность 2-й степени. Створки митрального клапана утолщены, недостаточность 1-й степени.

МРТ позвоночника. Левосторонний сколиоз грудного отдела позвоночника, левосторонний сколиоз поясничного отдела позвоночника, умеренно выраженная деформация тел позвонков шейного отдела.

УЗИ брюшной полости, почек. Без патологии.

Тест 6-минутной ходьбы. Прошел 471 м. Остановок и жалоб во время проведения теста не было. Адекватный прирост ЧСС, АД без изменений. Восстановление параметров быстрое.

Консультации специалистов (офтальмолог, отоларинголог, невропатолог): патологии не выявлено.

Клинический диагноз

Мукополисахаридоз II ненейропатического типа. Недостаточность аортального клапана 2-й степени. ФК по Ross — 0. Контрактуры в лучезапястных, плечевых и коленных суставах.

Динамика и исходы заболевания

На фоне длительного лечения идурсульфазой (препарат получает в течение 10 лет) отмечается выраженная положительная динамика: мальчик не отстает в физическом и интеллектуальном развитии, не болеет респираторными заболеваниями, нет гепатоспленомегалии, патология кардиоваскулярной системы не прогрессирует. Зарегистрировано умеренное ограничение объема движений в верхних и нижних конечностях. Посещает общеобразовательную школу, учится хорошо. В последние 4 года занимается футболом в спортивной секции.

Клинический пример № 2

Мальчик К., 5 лет 7 мес. Активных жалоб нет, поступил для плановой диспансеризации.

Анамнез болезни

Учитывая отягощенный семейный анамнез (МПС II у старшего брата и дяди по материнской линии), мальчик

в возрасте 3 мес был обследован с участием генетика на наличие наследственного заболевания. Обнаружено снижение активности идуронат-2-сульфатазы (0,32 нмоль 4-MU/мг белка/4 ч; норма > 17). По данным молекулярно-генетического исследования в гене *IDS* обнаружен патологический вариант с.697A>G (p.Arg233Gly) в гомозиготном состоянии. Установлен диагноз «Мукополисахаридоз II типа».

После постановки диагноза в возрасте 6 мес был госпитализирован для обследования и инициации ФЗТ. Масса тела при поступлении — 9,1 кг, длина — 70 см, окружность головы — 46 см. Голову удерживает, самостоятельно не садится. Легкое огрубление черт лица: макроцефалия, умеренно выраженные надбровные дуги. Видимые слизистые оболочки чистые. Зев, миндалины — розовые. Костная система: выраженных костных деформаций нет. Движения в суставах не ограничены, сохранены в полном объеме, безболезненные. Печень при пальпации мягкоэластической консистенции, + 1,5 см от края реберной дуги. По остальным органам — без особенностей. По данным УЗИ брюшной полости признаки умеренной гепатомегалии, диффузного паренхиматозного процесса в печени. При проведении ЭхоКГ установлено утолщение створок митрального клапана и регургитация 1-й степени. Проведено количественное исследование содержания ГАГ в моче — 18 мг/ммоль креатинина (норма — до 25 мг/ммоль креатинина).

Анамнез жизни

Ребенок от 5-й беременности (1-я — медицинский аборт, 2-я — мальчик, в настоящее время в возрасте 14 лет, болеет МПС II, 3-я и 4-я — «замершие» беременности), от 2-х родов. Беременность протекала на фоне предлежания плаценты, респираторной инфекции на 32-й нед гестации. Роды оперативные на 39-й нед (предыдущая беременность закончилась оперативными родами). Закричал сразу, масса тела при рождении — 3220 г, длина — 50 см, оценка по шкале APGAR — 8/9 баллов. Раннее развитие — голову держит с 1 мес, гулит с 1 мес, переворачивается с 6 мес, садится с 7 мес, ходит с 1 года жизни.

Перенесенные заболевания: ветряная оспа в 2 года.

Физикальная диагностика

Общее состояние при поступлении удовлетворительное. Температура тела — 36,5°C, АД на руках — 90/60 мм рт. ст., ЧСС — 90 уд/мин, длина тела — 110 см, масса — 18 кг, ИМТ — 15 кг/м².

Состояние ребенка удовлетворительное. Самочувствие не страдает. Активен. Позитивен. Не лихорадит. Кожные покровы чистые, бледно-розовые, умеренной влажности. Катаральных явлений нет. Носовое дыхание не затруднено. В легких дыхание пуэрильное, проводится равномерно по всем полям, хрипов нет. Область сердца визуально не изменена. Границы относительной сердечной тупости не расширены. Тоны сердца ритмичные, звучные, систолический шум с хордальным оттенком вдоль левого края грудины. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации во всех отделах, безболезненный. Печень у края реберной дуги. Физиологические отправления в норме. Когнитивные функции сохранены в полном объеме.

Лабораторные исследования

Клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма — без патологических изменений. Содержание NT-proBNP в пределах референсных значений.

Инструментальные исследования

ЭКГ. ЧСС — 60–100 уд/мин. Интервалы $RR = 1,00–0,60$; $P = 80$ мс, $PR (PQ) = 116$ мс, $QRS = 80$ мс, $QT = 357$ мс, $QTc = 396$. Вертикальное положение ЭОС. Синусовая аритмия, умеренная брадикардия на фоне миграции водителя ритма из синусового узла в миокард правого предсердия. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса. В ортостазе — регулярный синусовый ритм, увеличение ЧСС на 38%.

ЭхоКГ. *Situs solitus*. Створки митрального клапана незначительно утолщены, минимальная недостаточность. Остальные клапаны не изменены. Глобальная и регионарная систолические функции левого и правого желудочков сохранены. Насосная функция сердца не нарушена. Перегородки не изменены, интактны. Магистральные артерии не изменены.

УЗИ брюшной полости, почек. Патологии не обнаружено.

Тест 6-минутной ходьбы. Прошел 474 м. Часто во время теста переходил на бег (в начале), остановок и жалоб во время проведения теста не было. Прирост ЧСС — 50% (избыточный), прирост АД — адекватный. Восстановление параметров ЧСС и АД — быстрое (менее 2 мин).

Консультации специалистов. Осмотрен офтальмологом, невропатологом, отоларингологом. Патологии не выявлено.

Рис. 3. Мальчик А. (клинический пример № 3), возраст 9 мес
Fig. 3. Boy A. (clinical case № 3), age of 9 months



Источник: Вашакмадзе Н.Д. и соавт., 2021.
Source: Vashakmadze N.D. et al., 2021.

Клинический диагноз

Мукополисахаридоз II ненейропатического типа. Недостаточность митрального клапана 0–1-й степени. ФК по Ross — 0.

Динамика и исходы заболевания

Ранняя диагностика заболевания и своевременное (в 6-месячном возрасте) начатая терапия привели к хорошему результату. Мальчик практически здоров. Физическое и когнитивное развитие соответствует возрасту. Черты лица не изменены, по внутренним органам патологии нет. Посещает детское дошкольное учреждение общего профиля.

Клинический пример № 3

Мальчик А., 6 лет 4 мес. Предъявляет жалобы на утомляемость при физической нагрузке, ограничение движений в суставах, рассеянное внимание, снижение памяти.

Анамнез болезни

В возрасте 9 мес при плановом осмотре невролог заподозрил задержку моторного развития. Мальчик не садился, и со слов мамы отмечался «хруст» в суставах. В возрасте 1 года 1 мес ребенок был госпитализирован в специализированное неврологическое отделение для реабилитации. При поступлении в клинику обратили на себя внимание мягкие гарголоидные черты лица, тугоподвижность в суставах кистей рук и коленных суставах, мальчик не ходил самостоятельно. При инструментальном обследовании обнаружены гепатоспленомегалия, увеличение размеров почек. Проконсультирован отоларингологом в связи с повторными отитами, диагностированы аденоиды 1-й степени и тугоухость. При проведении слуховых вызванных потенциалов у ребенка с обеих сторон определялись замедление проведения на стволовом уровне. Офтальмолог определил гиперметропический астигматизм. По данным ЭхоКГ — минимальная регургитация на митральном клапане и умеренная регургитация на трикуспидальном клапане. При проведении МРТ головного мозга и шейного отдела позвоночника выявлены минимальные сужения позвоночного канала на уровне краниовертебрального перехода и на уровне $C_3–C_4$. Заподозрен МПС. При лабораторном исследовании установлено снижение активности идуронат-2-сульфатазы ($0,38$ нмоль 4-MU/мг белка/4 ч; норма > 17). При молекулярно-генетическом исследовании в гене *IDS* выявлена ранее описанная патогенная нуклеотидная замена $c.253G>A$ ($p.Ala85Thr$) в гомозиготном состоянии. Ребенку поставлен диагноз «Мукополисахаридоз, тип II» (рис. 3).

В возрасте 1 года 6 мес (через 5 мес после установления диагноза) по жизненным показаниям назначена терапия препаратом идурсульфаз в дозе $0,5$ мг/кг. Переносимость препарата хорошая (рис. 4).

Анамнез жизни

Известно, что ребенок от 2-й беременности (от 1-й беременности мальчик в возрасте 15 лет — здоров), протекавшей на фоне угрозы прерывания, респираторной инфекции во II триместре, от 2-х преждевременных самостоятельных родов на 35–36-й нед гестации. При рождении масса тела — 2550 г, длина — 51 см. Оценка

Рис. 4. Мальчик А. (клинический пример № 3), возраст 1 год 6 мес (первое введение идурсульфазы)

Fig. 4. Boy A. (clinical case № 3), age of 1 year 6 months (first idursulfase administration)



Источник: Вашакмадзе Н.Д. и соавт., 2021.
Source: Vashakmadze N.D. et al., 2021.

по шкале APGAR — 7/8 баллов. После рождения состояние ухудшилось за счет внутриутробной пневмонии, находился на ИВЛ в течение 23 сут, затем переведен на 2-й этап выхаживания, где наблюдался до 1,5-месячного возраста. Раннее моторное развитие: голову держит с 3 мес, сидит с 9 мес, начал ходить с 1 года 3 мес. Речевое развитие: в 1 год словарный запас — 5–8 слов, с 1,5 лет перестал разговаривать, затем восстановление и развитие речи с возраста 3 лет (через 1,5 года после инициации ФЗТ). Наследственность по болезням накопления не отягощена.

Перенесенные заболевания: частые респираторные инфекции, рецидивирующие отиты в раннем возрасте, бронхит, микоплазменная пневмония. Вакцинация проводится в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок.

Аллергологический анамнез: инсектная аллергия.

Физикальная диагностика

При поступлении в стационар в возрасте 6 лет 4 мес: температура тела — 36,6°C, рост — 124 см, вес — 24 кг.

Кожные покровы бледно-розовые, умеренной влажности, сыпи нет. Слизистые оболочки розовые, чистые, влажные. Зев не гиперемирован, миндалины не увеличены, без наложений. Подкожно-жировой слой развит умеренно, распределен равномерно. Умеренное ограничение движений в плечевых, локтевых, коленных суставах,

мышечный тонус повышен в верхних и нижних конечностях, деформация грудной клетки. Мягкие гарголидные черты лица. Дыхание через нос свободное, частота дыхания — 20/мин. Обе половины грудной клетки равномерно участвуют в акте дыхания. Перкуторный звук над легочными полями ясный легочный. Аускультативно в легких дыхание везикулярное, проводится симметрично по всем полям, хрипы не выслушиваются. Область сердца не изменена. Границы относительной сердечной тупости находятся в пределах возрастной нормы. Тоны сердца звучные, ритмичные, выслушивается систолический шум на верхушке, не иррадирует, несколько ослабевает в положении стоя. ЧСС — 60 уд/мин, АД на руках — 100/60 мм рт. ст. Аппетит хороший. Стул не нарушен. Язык влажный. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, доступен глубокой пальпации во всех отделах. Печень и селезенка не увеличены. Мочеполовая система развита по мужскому типу. Мочеиспускание свободное. Физиологические отправления контролирует. Сознание ясное, на осмотр реагирует адекватно, контактен (рис. 5).

Рис. 5. Мальчик А. (клинический пример № 3), возраст 6 лет

(через 4,5 года после начала ферментозаместительной терапии)

Fig. 5. Boy A. (clinical case № 3), age of 6 years (4,5 years after enzyme replacement therapy initiation)



Источник: Вашакмадзе Н.Д. и соавт., 2021.
Source: Vashakmadze N.D. et al., 2021.

Инструментальные исследования

Рентгенограмма органов грудной клетки, кардиоторакальный индекс = 0,46.

ЭКГ. ЧСС — 57–72 уд/мин, ритм синусовый, эпизоды выраженной брадикардии, неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

ЭхоКГ. Минимальное краевое уплотнение створок аортального клапана.

Холтеровское мониторирование ЭКГ. Ритм синусовый с эпизодами миграции водителя ритма, ночью — брадикардия, зарегистрировано 5 пауз ритма, превышающих возрастную норму (максимальная — 1362 мс).

УЗИ органов брюшной полости. Признаки диффузных изменений паренхимы печени и поджелудочной железы.

Тест коротколатентных слуховых вызванных потенциалов (КСВП). С целью исключения сенсоневральной тугоухости ребенку были проведены регистрация КСВП — V пик регистрируется при интенсивности стимула 60 дБ нПС (децибел относительно нормального порога слышимости) с обеих сторон, регистрация ASSR (стационарные слуховые потенциалы) — пороги звуковосприятия соответствуют тугоухости 2-й степени. Установлен диагноз «Нейросенсорная потеря слуха двусторонняя». Рекомендованы бинауральное слухопротезирование цифровыми многоканальными мощными слуховыми аппаратами, изготовление ушных вкладышей, консультация сурдопедагога или речевая аудиометрия для оценки адекватности настройки слуховых аппаратов и контроль остроты слуха 1 раз в 6 мес.

МРТ головного мозга и шейного отдела позвоночника. МР-картина умеренной перивентрикулярной лейкопатии, гипоплазия червя мозжечка, расширение большой цистерны, киста эпифиза. Признаки смещения C₂–C₄ кзади с формированием шейного кифоза.

Консультация офтальмолога. ОУ гиперметропия слабой степени анизометропическая, гиперметропический астигматизм.

В связи жалобами на рассеянное внимание и снижение памяти рекомендованы занятия с дефектологом, нейропсихологом и выполнение рекомендаций сурдолога.

Клинический диагноз

Мукополисахаридоз II типа (синдром Хантера), ненейропатический тип. Миксоматоз створок аортального клапана. Нейросенсорная потеря слуха двусторонняя. ОУ гиперметропия слабой степени анизометропическая, гиперметропический астигматизм. Контрактура плечевых, локтевых, коленных суставов. Воронкообразная деформация грудной клетки.

Динамика и исходы заболевания

Первые клинические симптомы заболевания у мальчика появились в раннем возрасте. В дебюте заболевания, помимо задержки моторного развития, снижения слуха, тугоподвижности в суставах, наблюдали регресс когнитивных функций, за 1 мес до начала ФЗТ мальчик перестал разговаривать. Однако на фоне патогенетической терапии речевое развитие в настоящее время находится в пределах возрастной нормы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Все описанные выше пациенты имеют ненейропатический тип МПС. Одно из первых исследований таких пациентов, опубликованное в 1982 г., принадлежит I.D. Young и P.S. Harper [10]. Клинические признаки мягкой формы МПС II были описаны у 31 пациента. Средний возраст на момент начала заболевания составил 4,3 года, на момент смерти — 21,7 года. У каждого пациента были зафиксированы большая голова и низкий рост. Пупочные и паховые грыжи были зарегистрированы в 95 и 61% случаев, патология кардиоваскулярной системы — самая частая причина летального исхода — в 91% случаев. В течение первых 15 лет жизни патология митрального или аортального клапанов была выявлена более чем у половины пациентов. Впоследствии состояние сердечно-сосудистой системы ухудшалось, присоединялось поражение миокарда, эндокарда и коронарных артерий. Также все пациенты страдали от частых инфекций верхних и нижних дыхательных путей. Особую опасность представляли обструкции средних дыхательных путей. Была отмечена высокая распространенность сенсоневральной глухоты [10]. Изменения соматического статуса и отсутствие когнитивных нарушений были аналогичны таковым у пациентов, описанных нами.

E.G. Shapiro и соавт. показали, что пациенты с ненейропатической формой МПС II имеют практически нормальные интеллектуальные способности и показатели памяти. Вместе с тем у них могут быть диагностированы проблемы с вниманием. В основном они связаны с тяжестью соматического состояния. Нарушения внимания, как правило, уменьшаются с возрастом, однако по мере взросления возникает чувство неполноценности и тревожность [9]. С такой же проблемой столкнулись родители и наших пациентов. Нарушению концентрации внимания способствовала и тугоухость, описанная в клиническом примере № 3. Следует отметить, что у пациентов с нормальным интеллектом могут отмечаться неврологические нарушения: карпальный туннельный синдром, компрессия спинного мозга. Наличие данной симптоматики может встречаться у пациентов как с ненейропатической, так и с нейропатической формами заболевания [11].

H.Y. Lin и соавт. провели масштабное исследование клинических характеристик и выживаемости больных с различными типами МПС в Тайване [12]. В период с 1985 по 2019 г. было зарегистрировано 175 пациентов с МПС, средний возраст постановки диагноза составил 3,9 года. Из них пациенты с МПС II составили 45%, средний возраст установления диагноза — 3,8 года. В результате исследования было показано, что выживаемость пациентов с нейропатической формой МПС II ниже, чем пациентов без когнитивных нарушений (13,1 и 18,2 года соответственно), что согласуется с ранее опубликованными данными [12–14]. Вместе с тем ожидаемая продолжительность жизни пациентов с МПС II увеличилась в период с 1985 по 2019 г. примерно на 13 лет, и это увеличение происходило постепенно, после внедрения в клиническую практику ФЗТ [12]. Все вышеописанное указывает на важность ранней диагностики заболевания, особенно в случаях ненейропатической формы МПС II.

P.P. Chakraborty и соавт. представили случай поздней диагностики ненейропатической формы МПС II типа. У 7-летнего мальчика, родившегося в неродственном браке, было зафиксировано нарушение походки. Родители ребенка обратились к врачу с жалобами ребенка на боль в тазобедренных суставах и прогрессирующее нарушение походки на протяжении последних 2 лет [15]. Раннее развитие мальчика было нормальным. При обследовании выявлен низкий рост ($SDS = -2,3$). Внимание врачей привлекли пупочная грыжа, пансистолический шум на митральном клапане и нарушение походки. У ребенка не выявлялись помутнение роговицы и органомегалия. При лабораторном обследовании в биохимическом анализе крови — без патологических изменений. По данным инструментальных исследований установлена умеренная митральная регургитация. При рентгенологическом исследовании диагностированы веслообразная деформация ребер, деформация тел позвонков, диспластичные вертлужные впадины, точечные пяточные кости. Энзимодиагностика выявила резкое снижение активности идуронат-2-сульфатазы. Ребенку был поставлен диагноз «Мукополисахаридоз, тип II». В 7-летнем возрасте когнитивный дефицит не выявлен.

ФЗТ при МПС II — это регулярное введение генно-инженерных ферментов с целью компенсации отсутствия в организме нормально функционирующей идуронат-2-сульфатазы [4]. К настоящему времени проведено большое число исследований по изучению эффективности ФЗТ при назначении в раннем возрасте. Так, например, ретроспективный анализ результатов лечения филиппинских пациентов ($n = 40$), включенных в реестр лизосомных болезней накопления с января 1999 по декабрь 2019 г., показал, что у пациентов, получавших ФЗТ с 2017 г. ($n = 8$; из них 4 пациента — с медленно прогрессирующим течением болезни), наблюдались увеличение роста-весовых показателей, уменьшение размеров печени и селезенки, улучшение подвижности суставов, стабилизация состояния сердечно-сосудистой и дыхательной системы [16]. Средний возраст на момент постановки диагноза составлял 6,9 года, а средний возраст начала ФЗТ — 14 лет [16]. Т. Окуята и соавт. провели клиническое исследование, в котором приняли участие 10 взрослых пациентов мужского пола с ненейропатической медленно прогрессирующей формой МПС II в возрасте от 21 до 53 лет [17]. Им проводили еженедельные внутривенные инфузии 0,5 мг/кг идурсульфазы на протяжении 12 мес. Уже в течение первых 3 мес лечения произошли быстрое снижение и нормализация экскреции ГАГ с мочой. Кроме того, отмечено уменьшение размеров печени и селезенки, которое сохранялось на всем протяжении исследования, улучшились показатели теста с 6-минутной ходьбой, форсированная жизненная емкость легких, индекс массы левого желудочка ($-12,4\%$), увеличился объем движений в некоторых суставах — от 8,1 до 9,0 градусов. Фракция выброса и состояние клапанов сердца не изменились, но оставались стабильными. Идурсульфаза хорошо переносилась пациентами, инфузионные реакции (чаще всего кожные проявления, которые не требовали врачебного вмешательства) зарегистрированы у 50% пациентов.

ФЗТ у пациентов с МПС II в России проводится с конца 2008 г. Мы изучали эффективность терапии у 55 пациентов мужского пола в возрасте от 2 мес до 18 лет с диагнозом МПС II [18]. Средний возраст начала ФЗТ для пациентов с МПС II составил 6 лет 5 мес, при этом диагноз был установлен в среднем в возрасте 3 лет 9 мес. Перерывы в лечении были зафиксированы приблизительно у 20% больных. При отсутствии специфического лечения в течение от 1 до 6 мес у всех пациентов отмечалось ухудшение состояния в виде нарушений сна, утомляемости и слабости, нарушения походки, утраты двигательных навыков, утраты речи и появления псевдобульбарного синдрома. Такая реакция на временный перерыв в лечении также доказывает эффективность терапии идурсульфазой. В работе было отмечено, что раннее начало лечения препаратом идурсульфаза предупреждало развитие и/или замедляло прогрессирование изменений со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем, повышало выносливость пациентов [18].

По нашему мнению, работа с пациентами, имеющими ненейропатическую форму МПС II, помимо проведения ФЗТ и оценки соматической функции организма с периодичностью 1 раз в 6 мес, обязательно должна включать регулярные консультации нейропсихолога, дефектолога, направленные на развитие концентрации и переключения внимания, развитие понятийного мышления, способности к логическому обобщению, развитие перцептивных и аналитико-синтетических способностей, развитие восприятия и зрительно-моторной координации с целью сохранения когнитивных функций организма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заподозрить ненейропатическую медленно прогрессирующую форму МПС II можно при наличии у пациента рецидивирующих паховых и пупочных грыж, низкого роста, тугоподвижности и контрактур суставов без признаков воспаления, частых респираторных инфекций, гепатоспленомегалии, поражения клапанов сердца. В раннем возрасте не всегда представляется возможной правильная оценка степени тяжести клинической картины заболевания. Поскольку у членов семьи могут встречаться клинические признаки, характерные для МПС II, сбор семейного анамнеза является важным для ранней диагностики и оценки прогноза заболевания. Раннее назначение ФЗТ у пациентов с ненейропатической формой МПС II приводит к значительному улучшению качества жизни пациента.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

Родитель сибсов (клинические случаи № 1 и 2) дали информированное добровольное согласие на публикации фотографий детей (от 11 января 2021 г.). Аналогичное согласие получено и от самого пациента А. (клинический пример № 1). Родители третьего ребенка также согласились на публикацию фотографий своего сына (согласие от 11 января 2021 г.). Фотографии предоставлены родителями, по их же просьбе выполнено ретуширование глаз. Согласие от родителей получено через мессенджер. Родители детей и пациент № 1 ознакомлены с содержанием рукописи.

INFORMED CONSENT

Sibs' parents (clinical cases № 1 and 2) have given voluntary informed consent on publication of children photos (signed on January 11, 2021). The same consent was received from the patient A. (clinical case № 1). Third child parents have also given consent on publication of their son's photos (signed on January 11, 2021). Photos were provided by parents; at their request, retouching of the eyes was performed. Consents from parents was obtained via messenger. Children parents and patient № 1 were acquainted with the manuscript.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при финансовой поддержке компании TAKEDA.

FINANCING SOURCE

The article has been funded by TAKEDA.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Н.Д. Вашакмадзе — чтение лекций для компаний «Такеда», «Санофи», «Биомарин».

Н.В. Журкова — чтение лекций для компаний «Такеда», «Санофи», «Биомарин».

Л.С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов и гонораров за научное консультирование и чтение лекций от компаний ООО «МСД

Фармасьютикалс», ООО «ФОРТ», ООО «Шайер Биотех Рус», ООО «Пфайзер Инновации», ООО «Санофи-авентис груп», ООО «ЭббВи», ООО «Пьер Фабр».

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Nato D. Vashakmadze — lecturing for Takeda, Sanofi, BioMarin companies.

Natalia V. Zhurkova — lecturing for Takeda, Sanofi, BioMarin companies.

Leyla S. Namazova-Baranova — receiving research grants and fees for scientific counseling and lecturing from pharmaceutical companies “MSD Pharmaceuticals”, “FORT”, Shire Biothec Rus LLC, Pfizer Innovations LLC, Sanofi Aventis Group LLC, AbbVie, Pierre Fabre.

Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

Н.Д. Вашакмадзе

<https://orcid.org/0000-0001-8320-2027>

Н.В. Журкова

<https://orcid.org/0000-0001-6614-6115>

Л.С. Намазова-Баранова

<http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Demydchuk M, Hill C., Zhou A, et al. Insights into Hunter syndrome from the structure of iduronate-2-sulfatase. *Nat Commun.* 2017; 8:15786. doi: 10.1038/ncomms15786
2. Nan H, Park C, Maeng S. Mucopolysaccharidoses I and II: Brief Review of Therapeutic Options and Supportive/Palliative Therapies. *Biomed Res Int.* 2020;2020:2408402. doi: 10.1155/2020/2408402
3. Khan SA, Peracha H, Ballhausen D, et al. Epidemiology of mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab.* 2017;121(3):227–240. doi: 10.1016/j.ymgme.2017.05.016
4. Parini R, Deodato F. Intravenous Enzyme Replacement Therapy in Mucopolysaccharidoses: Clinical Effectiveness and Limitations. *Int J Mol Sci.* 2020;21(8):2975. doi: 10.3390/ijms21082975
5. Scarpa M, Almássy Z, Beck M, et al. Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2011; 6:72. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-72>.
6. Young ID, Harper PS. The natural history of the severe form of Hunter's syndrome: a study based on 52 cases. *Dev Med Child Neurol.* 1983;25(4):481–489. doi: 10.1111/j.1469-8749.1983.tb13794.x
7. Froissart R, Moreira da Silva I, Guffon N, et al. *Mucopolysaccharidosis type II — genotype/phenotype aspects.* *Acta Paediatr Suppl.* 2002;91(439):82–87. doi: 10.1111/j.1651-2227.2002.tb03116.x
8. Rigoldi M, Verrecchia E, Manna R, Mascia MT. Clinical hints to diagnosis of attenuated forms of Mucopolysaccharidoses. *Ital J Pediatr.* 2018;44(Suppl 2):132. doi: 10.1186/s13052-018-0551-4
9. Shapiro EG, Jones SA, Escolar ML. Developmental and behavioral aspects of mucopolysaccharidoses with brain manifestations — Neurological signs and symptoms. *Mol Genet Metab.* 2017;122S:1–7. doi: 10.1016/j.ymgme.2017.08.009
10. Young ID, Harper PS. Mild form of Hunter's syndrome: clinical delineation based on 31 cases. *Arch Dis Child.* 1982;57(11): 828–836. doi: 10.1136/adc.57.11.828
11. Manara R, Priante E, Grimaldi M, et al. Brain and spine MRI features of Hunter disease: Frequency, natural evolution and response to therapy. *J Inherit Metab Dis.* 2011;34(3):763–780. doi: 10.1007/s10545-011-9317-5
12. Lin HY, Lee CL, Chang CY, et al. Survival and diagnostic age of 175 Taiwanese patients with mucopolysaccharidoses (1985–2019). *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1)314. doi: 10.1186/s13023-020-01598-z
13. Jones SA, Almássy Z, Beck M, et al. Mortality and cause of death in mucopolysaccharidosis type II—a historical review based on data from the Hunter Outcome Survey (HOS). *J Inherit Metab Dis.* 2009;32(4):534–543. doi: 10.1007/s10545-009-1119-7
14. Sohn YB, Choi EW, Kim SJ, et al. Retrospective analysis of the clinical manifestations and survival of Korean patients with mucopolysaccharidosis type II: emphasis on the cardiovascular complication and mortality cases. *Am J Med Genet A.* 2012;158A(1):90–96. doi: 10.1002/ajmg.a.34371
15. Chakraborty PP, Patra S, Biswas SN, et al. Attenuated form of type II mucopolysaccharidoses (Hunter syndrome): pitfalls and potential clues in diagnosis. *BMJ Case Rep.* 2018;2018: bcr-2018-224392. doi: 10.1136/bcr-2018-224392
16. Castillo Racoma MJ, Calibag MKKB, Chiong MAD, et al. A Review Of The Clinical Outcomes In Idursulfase-Treated And Untreated Filipino Patients With Mucopolysaccharidosis Type II: Data From The Local Lysosomal Storage Disease Registry. *Research Square.* November, 03 2020. Preprint (Version 1). doi.org/10.21203/rs.3.rs-98874/v1
17. Okuyama T, Tanaka A, Suzuki Y, et al. Japan Elaprase® Treatment (JET) study: Idursulfase enzyme replacement therapy in adult patients with attenuated Hunter syndrome (Mucopolysaccharidosis II, MPS II). *Mol Genet Metab.* 2010;99(1):18–25. doi: 10.1016/j.ymgme.2009.08.006
18. Вашакмадзе Н.Д., Намазова-Баранова Л.С., Журкова Н.В. и др. Мукополисахаридоз II типа: эффективность ферментозаместительной терапии // *Вопросы современной педиатрии.* — 2019. — Т. 18. — № 6. — С. 485–490. [Vashakmadze ND, Namazova-Baranova LS, Zhurkova NV, et al. Mucopolysaccharidosis type II: Enzyme Replacement Therapy Efficiency. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2019;18(6):485–490. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v18i6.2070