

Д.В. Иванов<sup>1</sup>, А.И. Острун<sup>1</sup>, В.М. Кенис<sup>2</sup>, Т.В. Маркова<sup>3</sup>, Е.Ю. Захарова<sup>3</sup><sup>1</sup> Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий, Санкт-Петербург, Российская Федерация<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера, Санкт-Петербург, Российская Федерация<sup>3</sup> Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация

# Ранняя диагностика и результаты ферментной заместительной терапии у больного с мукополисахаридозом VI типа: клинический случай

## Контактная информация:

Иванов Дмитрий Владимирович, заведующий педиатрическим отделением ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий»

Адрес: 198205, Санкт-Петербург, ул. Авангардная, д. 14, лит. А, тел.: +7 (812) 217-21-86; e-mail: idv68@list.ru

Статья поступила: 27.05.2021, принята к печати: 17.12.2021

**Обоснование.** Мукополисахаридоз VI типа (МПС VI, синдром Марото–Лами) — редкое аутосомно-рецессивное мультисистемное заболевание из группы лизосомных болезней накопления. Патогенез МПС VI обусловлен дефицитом фермента арилсульфатазы В, вызванным нарушениями в структуре гена ARSB. Опубликовано лишь несколько клинических примеров болезни с описанием результатов ферментной заместительной терапии (ФЗТ), начатой в раннем возрасте. **Описание клинического случая.** В возрасте 1,5 мес у ребенка заподозрена лизосомная болезнь накопления на основании данных микроскопического анализа мазков крови, в которых была обнаружена аномалия Альдера (зернистость и включения красно-фиолетового цвета в цитоплазме нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов). Диагноз был подтвержден в возрасте 3 мес: обнаружены повышенная концентрация гликозаминогликанов (ГАГ) в моче, снижение активности арилсульфатазы В в пятнах высушенной крови и патогенный вариант с.943С>Т (p.R315X) гена ARSB в гомозиготном состоянии. ФЗТ препаратом галсульфаза начата в возрасте 7 мес. Через 9 и 15 мес терапии отмечено снижение экскреции ГАГ с мочой до нормального уровня. Через 3 года непрерывной ФЗТ определены нормальные для возраста пациента рост и пропорции тела. Вместе с тем, отмечено прогрессирование множественного дизостоза и тугоподвижности суставов, а также поражение органа зрения. **Заключение.** Раннее начало ФЗТ не может полностью остановить прогрессирование МПС VI, но позволяет снизить выраженность ряда симптомов болезни и повышает качество жизни пациента.

**Ключевые слова:** мукополисахаридоз VI типа, синдром Марото–Лами, ранняя диагностика, ферментная заместительная терапия, галсульфаза, клинический случай

**Для цитирования:** Иванов Д.В., Острун А.И., Кенис В.М., Маркова Т.В., Захарова Е.Ю. Ранняя диагностика и результаты ферментной заместительной терапии у больного с мукополисахаридозом VI типа: клинический случай. *Вопросы современной педиатрии.* 2021;20(6S):602–610. doi: 10.15690/vsp.v20i6S.2369

## ОБОСНОВАНИЕ

Мукополисахаридоз VI типа (МПС VI, болезнь Марото–Лами; МКБ-10 E76.2) — одна из наиболее редких форм мукополисахаридозов — группы метаболических заболеваний соединительной ткани, связанных с нарушением обмена кислых гликозаминогликанов (ГАГ, мукополисахаридов). МПС VI наследуется по аутосомно-рецессивному типу и вызван патогенными вариантами нуклеотидной последовательности в гене ARSB, расположенном на длинном плече хромосомы 5 в области 5q13-5q14 [1]. Такие варианты приводят к дефициту фермента N-ацетилгалактозамин-4-сульфатазы (арилсульфатазы В; ARSB; EC:3.1.6.12), основная функция которого — отщепление 4-сульфатной группы от хондроитин-4-сульфата (C4S) и регуляция его метаболизма [2]. Распространенность МПС VI, по разным данным, варьирует от 1 : 43261 до 1 : 1505160 живых новорожденных [3].

МПС VI характеризует широкий спектр симптомов: постепенно нарастающая задержка роста вплоть до раз-

вития карликовости, тяжелые деформации скелета, дисморфизм лица, обструкции верхних дыхательных путей, гепатоспленомегалия, патологии сердечно-сосудистой системы, глаз (помутнение роговицы), слуха (тугоухость различной степени) [4]. Снижение интеллекта обычно не происходит. Вместе с тем, отмечаются следующие симптомы со стороны центральной и периферической нервной системы: сообщающаяся гидроцефалия, атрофия зрительного нерва и слепота, компрессия спинного мозга в шейном отделе позвоночника, вызванная его нестабильностью, утолщением менингеальной оболочки и/или костным стенозом. Инвалидизация пациентов с МПС VI в результате повреждения суставов, сердечно-сосудистых заболеваний, развития слепоты и/или сдавления спинного мозга приводит к заметному снижению качества, а также продолжительности жизни (до 2–3 лет в случае быстро прогрессирующей или до 40–50 лет при медленно прогрессирующей форме заболевания) [2].

Для подтверждения диагноза МПС VI необходимо определить снижение активности арилсульфатазы В

в культивируемых фибробластах, лейкоцитах или пятнах высушенной крови при нормальном уровне активности других сульфатаз [5]. Последнее позволяет исключить множественную сульфатазную недостаточность (болезнь Остина) [5]. В процессе дифференциальной диагностики необходимо учитывать и другие формы мукополисахаридоза, сиалидоз и муколипидоз [6]. Широкий спектр болезней, с которыми необходимо дифференцировать МПС VI, а также относительная редкость этой формы МПС затрудняют раннюю диагностику заболевания [7]. Как результат, развитие клинических проявлений заболевания может стать необратимым, притом что для данного заболевания разработаны методы терапии [8, 9]. По нашему мнению, одним из путей ранней диагностики МПС VI является массовый скрининг новорожденных или селективный скрининг групп риска, особенно в регионах с высокой распространенностью болезни.

### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

#### О пациенте

Пациент 3., возраст 3 мес, госпитализирован в детский многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий в сентябре 2017 г. для обследования с подозрением на лизосомную болезнь накопления. При поступлении родители предъявляли жалобы на некоторую задержку психомоторного развития, а также предоставили результаты консультации гематолога, проведенной ранее (в возрасте 1,5 мес) в данном центре.

**Анамнез заболевания.** В возрасте 1 мес при рутинном амбулаторном обследовании по данным гемограммы выявлена умеренная нейтропения (абсолютное число нейтрофилов  $0,756 \times 10^9/\text{л}$ ; норма —  $> 1,5 \times 10^9/\text{л}$ ); рекомендована консультация гематолога. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости обнаружена умеренная гепатомегалия. УЗИ тазобедренных суставов показало опережение окостенения ядер суставов. При нейросонографии отмечены

асимметрия боковых желудочков, киста сосудистого сплетения.

При осмотре в возрасте 1 мес: состояние ребенка удовлетворительное. Не лихорадит. Сознание ясное. Менингеальных знаков нет. Мальчик правильного телосложения, удовлетворительного питания, стигмы дизэмбриогенеза: готическое небо, уплощенная переносица, монголоидный разрез глаз, массивные мочки ушей. Кожные покровы нормальной окраски, чистые. Видимые слизистые оболочки влажные, чистые. Носовое дыхание свободное. Периферические лимфоузлы не увеличены. Дыхание стридорозное (с участием вспомогательной мускулатуры, с втяжением межреберных промежутков) аускультативно жесткое, проводится во все отделы, хрипов нет. Частота дыхательных движений (ЧДД) — 38/мин. Тоны сердца ясные, ритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) — 134/мин. Живот не вздут, мягкий. Печень — +2 см, край мягко-эластический, селезенка не пальпируется. Наружные половые органы сформированы по мужскому типу, яички в мошонке. Мочится свободно. Стул кашицеобразный, без примесей.

В возрасте 1,5 и 2 мес был проконсультирован гематологом больницы. В клиническом анализе крови на момент консультации количество лейкоцитов  $10,2 \times 10^9/\text{л}$  (норма —  $6-17,5 \times 10^9/\text{л}$ ), нейтрофилов —  $1,36 \times 10^9/\text{л}$  (норма —  $> 1,5 \times 10^9/\text{л}$ ). Однако при просмотре мазков крови врачом-морфологом были отмечены зернистость и включения красно-фиолетового цвета в цитоплазме нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов, описанные в литературе как аномалия Альдера. На основании этих данных пациент направлен на госпитализацию с подозрением на лизосомную патологию для дальнейшего обследования.

**Анамнез жизни.** Мальчик от третьей беременности, протекавшей с обострением хронического цистита на 15-й нед, бактериурией на 16-й нед, острой респираторной инфекцией на 18-й нед, острым ринитом на

Dmitry V. Ivanov<sup>1</sup>, Anna I. Ostrun<sup>1</sup>, Vladimir M. Kenis<sup>2</sup>, Tatiana V. Markova<sup>3</sup>, Ekaterina Yu. Zakharova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Children's City Multidisciplinary Clinical Specialized Center of High Medical Technologies, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>3</sup> Medical Genetic Research Center named after N.P. Bochkov, Moscow, Russian Federation

## Early Diagnosis and Results of Enzyme Replacement Therapy in the Patient with Mucopolysaccharidosis Type VI: Clinical Case

**Background.** Mucopolysaccharidosis type VI (MPS VI, Maroteaux-Lamy syndrome) is rare autosomal-recessive multisystem disease, one of the group of lysosomal storage diseases. The MPS VI pathogenesis is determined by arylsulfatase B enzyme deficiency caused by mutations in the ARSB gene. There are only few published clinical examples of this disease that covers the results of early enzyme replacement therapy (ERT) onset. **Clinical case description.** The child was suspected to have lysosomal storage disease at the age of 1.5 months, it was based on microscopic analysis of blood smears: Alder abnormality was revealed (granulations and red-violet inclusions in neutrophils, monocytes, lymphocytes cytoplasm). The diagnosis was confirmed at the age of 3 months: increased glycosaminoglycans (GAGs) concentration in the urine, arylsulfatase B activity decrease in dried blood spots, and pathogenic variant c.943C>T (p. R315X) in the ARSB gene in homozygous state were revealed. ERT with galsulfase was started at the age of 7 months. There was decrease in excretion of GAGs in urine to normal level after 9 and 15 months of therapy. Normal growth and body proportions for the patient's age were determined 3 years after continuous ERT. However, there was progression of multiple dysostosis and joint stiffness, as well as eyes lesion. **Conclusion.** Early ERT onset cannot completely stop MPS VI progression but it allows to reduce the severity of several symptoms and improves patient's quality of life.

**Keywords:** mucopolysaccharidosis type VI, Maroteaux-Lamy syndrome, early diagnosis, enzyme replacement therapy, galsulfase, clinical case

**For citation:** Ivanov Dmitry V., Ostrun Anna I., Kenis Vladimir M., Markova Tatiana V., Zakharova Ekaterina Yu. Early Diagnosis and Results of Enzyme Replacement Therapy in the Patient with Mucopolysaccharidosis Type VI: Clinical Case. *Voprosy sovremennoy pediatrii* — Current Pediatrics. 2021;20(6S):602–610. (In Russ). doi: 10.15690/vsp.v20i6S.2369

37-й нед. Роды первые, срочные, на 39-й нед, путем экстренного кесарева сечения по показаниям (несоответствие головки внутриутробного ребенка тазу матери, возникновение внутриутробной гипоксии). Масса тела при рождении — 4000 г, длина — 55 см. Оценка по шкале APGAR — 7/8 баллов. В гемограмме при рождении обнаружен сдвиг лейкоцитарной формулы до миелоцитов (лейкоциты —  $9,4 \times 10^9/\text{л}$ , миелоциты — 2%, юные — 3%, п/я — 3%, с/я — 39%, лимфоциты — 42%, моноциты — 9%, базофилы — 2%). Учитываяотягощенный анамнез матери и выраженный сдвиг лейкоцитарной формулы влево, с 5-х сут жизни была начата антибактериальная терапия — ампициллин 100 мг/кг/сут (№ 10). По данным УЗИ сердца врожденных пороков не обнаружено, гиперэхогенный очаг на хорде левого желудочка  $2 \times 2$  мм, открытое овальное окно 2 мм. Выписан из стациона-

**Рис. 1.** Изменение фенотипа пациента З. в течение 5 мес на фоне ферментной заместительной терапии

**Fig. 1.** Phenotype changes in patient Z. during 5 months on enzyme replacement therapy



*Примечание.* А — ребенок в возрасте 3 мес. Б — в возрасте 12 мес после 5 мес ферментной заместительной терапии.

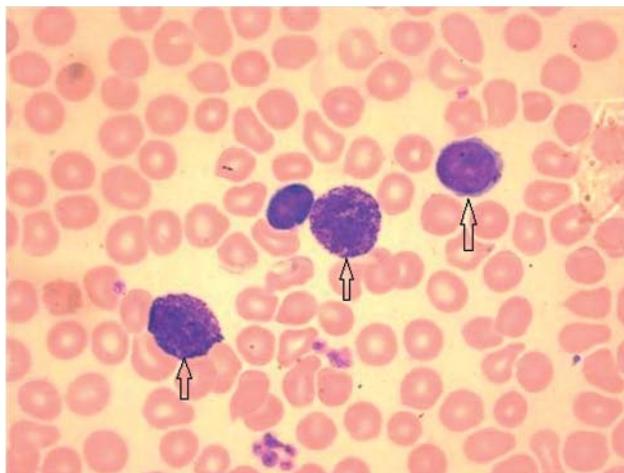
Источник: Иванов Д.В. и соавт., 2021.

*Note.* A — 3 months old child. Б — 12 months old child after 5 months on enzyme replacement therapy.

Source: Ivanov D.V. et al., 2021.

**Рис. 2.** Аномалия Альдера в мазке крови пациента З., возраст 3 мес

**Fig. 2.** Alder abnormality in blood smear of patient Z., 3 months



*Примечание.* Стрелками отмечены темно-сиреневые гранулы, состоящие из кислых мукополисахаридов, в цитоплазме нейтрофилов, лимфоцитов и эозинофилов.

Источник: Иванов Д.В. и соавт., 2021.

*Note.* Arrows indicate dark-purple granules consisting of acid mucopolysaccharides in neutrophils, lymphocytes, eosinophils cytoplasm.

Source: Ivanov D.V. et al., 2021.

ра на 13-е сут жизни в удовлетворительном состоянии с диагнозом «Крупный к сроку. Группа здоровья II, группа риска I–III» с массой тела 4170 г. При выписке из роддома рекомендован контроль клинического анализа крови. На момент обращения в ДГБ № 1 (1,5 мес) ребенок на грудном вскармливании, прибавка в весе хорошая.

*Семейный анамнез.* Двоюродный брат — эпилепсия (1,5 года), дед (по отцовской линии) — операция на сердце по замене клапана, мать — хронический тонзиллит, хронический цистит.

### Физикальная диагностика

При поступлении в центр состояние ребенка средней тяжести; лихорадки нет, сознание ясное, менингеальных знаков нет. Мальчик правильного телосложения, обращают на себя внимание дизэмбриогенетические стигмы: плоская переносица, монголоидный разрез глаз, массивные, несколько приплюснутые мочки ушей (рис. 1А). Кожа чистая, бледно-розового цвета. Тургор кожи удовлетворительный. Видимые слизистые оболочки влажные, розовые, чистые. Глотка без признаков воспаления. Носовое дыхание свободное. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Дыхание стридорозное, с участием вспомогательной мускулатуры, с втяжением межреберных промежутков. Дыхание проводится во все отделы, жесткое, хрипов нет. ЧДД — 36/мин. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС — 130/мин. Живот не вздут, мягкий. Печень увеличена на 2 см, край мягкоэластический, селезенка не пальпируется. Наружные гениталии сформированы по мужскому типу, яички в мошонке.

### Предварительный диагноз

На основании наличия у пациента дизэмбриогенетических стигм (плоская переносица, монголоидный разрез глаз, массивные, несколько приплюснутые мочки ушей) в сочетании с аномалией Альдера в мазках крови установлен предварительный диагноз «наследственная болезнь обмена».

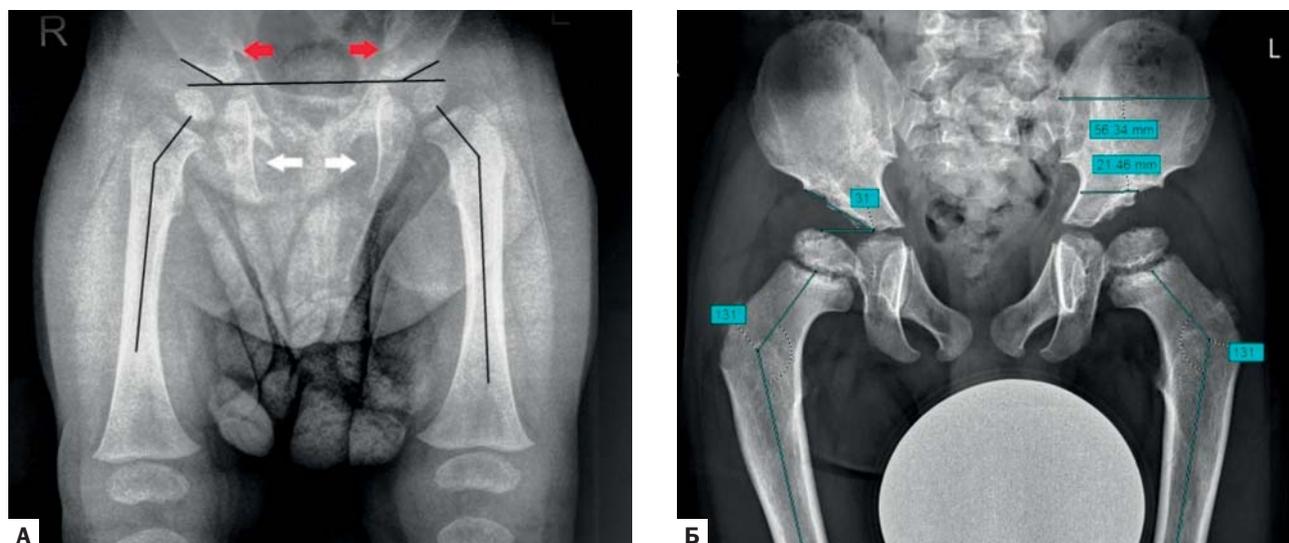
### Динамика и исходы

При поступлении в клиническом анализе крови обнаружены анизоцитоз, выраженная зернистость цитоплазмы нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов. В гемограмме выявлены нейтропения (абсолютное количество нейтрофилов — 530–690 кл/мкл; норма — 1200–6800 кл/мкл). Анализ миелограммы показал нормальное содержание клеточных элементов. Количество бластов в пределах нормы, эритроидный росток также в пределах нормы и представлен нормобластами. Обнаружено, что мегакариоцитарный росток богат, представлен мезогенерациями, отделяющимися небольшое количество тромбоцитов, тогда как количество лимфоцитов увеличено, и они представлены в основном микрогенерациями с очень узким ободком цитоплазмы. В лимфоцитах и базофилах отмечены крупные красно-фиолетовые гранулы (рис. 2).

При поступлении анализ мочи показал значительное повышение экскреции ГАГ — до 116 мг/ммоль креатинина (норма — 13,3–40 мг/ммоль креатинина), а также снижение активности арилсульфатазы В в пятнах высушенной крови до 11,3 нм/мг/ч (норма — 42,8–129,8 нм/мг/ч).

При проведении молекулярно-генетического исследования методом прямого нерадиоактивного секвенирования по Сэнгеру восьми кодирующих экзонов гена *ARSB* в экзоне 5 обнаружен патогенный вариант мута-

**Рис. 3.** Рентгенограмма тазобедренных суставов (прямая проекция) пациента З. с МПС VI в возрасте 6 мес (А) и 3 лет 8 мес (Б)  
**Fig. 3.** Hip joint X-ray (frontal view) of patient Z. with MPS VI at the age of 6 months (A) and 3 years 8 months (B)



**Примечание.** А — дисплазия вертлужной впадины, вальгусная деформация проксимальных отделов бедренной кости; узкие седалищные вырезки (отмечены красными стрелками), вытянутые в краниально-каудальном направлении запирательные отверстия (отмечены белыми стрелками). Б — дисплазия вертлужной впадины (ацетабулярный индекс — 30°, вальгусная деформация проксимальных отделов бедренной кости — 130°; соотношение ширины крыла и перешейка подвздошной кости — > 2).

Источник: Иванов Д.В. и соавт., 2021.

**Note.** А — dysplastic acetabulum, valgus deformation of proximal femur; narrow ischiatic notches (indicated with red arrows), obturator foramen elongated in the cranial-caudal direction (indicated with white arrows). Б — dysplastic acetabulum (acetabular index — 30°), valgus deformation of proximal femur — 130°; ratio of iliac wing width and iliac isthmus — > 2).

Source: Ivanov D.V. et al., 2021.

ции с.943C>T (p.R315X) в гомозиготном состоянии. Аналогичное исследование гена *ARSB* у родителей показало, что они являлись гетерозиготными носителями указанного выше варианта.

Таким образом, на основании клинической картины, результатов лабораторного и молекулярно-генетического исследования установлен диагноз: «МПС, тип VI (синдром Марото–Лами)».

При плановом осмотре ортопедом в возрасте 6 мес отмечена умеренная мышечная гипотония. Длина и пропорции тела нормальные, оси конечностей правильные. Амплитуда движений в крупных суставах и суставах кисти неограниченна, ось позвоночника во фронтальной плоскости — без отклонений. При попытке присаживания было отмечено общее усиление кифоза без тенденции к локальному его увеличению; в положении лежа на животе кифоз полностью корригировался. Следует отметить, что в целом ребенок не вызывал подозрений в отношении системного заболевания с точки зрения ортопедического статуса.

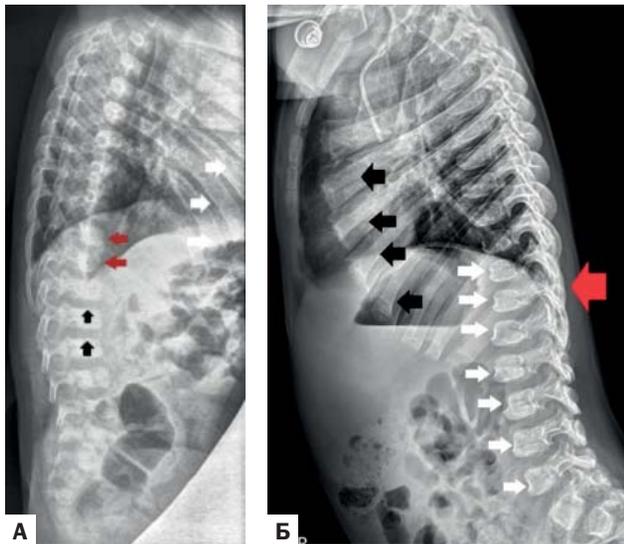
С учетом того, что диагноз МПС VI на момент осмотра уже был поставлен, ребенку было проведено рентгенологическое обследование (рентгенограммы тазобедренных, коленных суставов и позвоночника). На рентгенограммах тазобедренных суставов были отмечены изменения в виде дисплазии вертлужной впадины, вальгусной деформации проксимальных отделов бедренной кости (рис. 3А). Кроме того, наблюдались рентгенологические признаки множественного дизостоза: сужение перешейка подвздошной кости по сравнению с шириной ее крыла, узкие седалищные вырезки, вытянутые в краниально-каудальном направлении запирательные отверстия, а также дезорганизация архитектоники костной ткани в целом. Однако выраженность этих изменений сама по себе не позволяла бы сформировать подозрение на лизосомную

болезнь накопления. Изменения со стороны грудного и поясничного отделов позвоночника также были незначительными и характеризовались анизоспондилей (неравномерность высоты тел позвонков), неровностью замыкательных пластин тел позвонков в поясничном отделе. Клиновидность тел позвонков (сужение передних отделов по сравнению с задними) была выражена минимально и практически неотличима от физиологических особенностей оссификации, которые могут наблюдаться в этом возрасте. В ходе ретроспективного анализа вышеописанных рентгенограмм при подготовке данной рукописи было отмечено характерное расширение передних отделов ребер, типичное для пациентов с МПС (рис. 4).

В возрасте 7 мес в клинике Санкт-Петербургского педиатрического медицинского университета была начата ферментная заместительная терапия (ФЗТ) препаратом галсульфаза (Наглазим, БиоМарин Интернэшнл, Великобритания). Препарат вводили в виде внутривенной инфузии один раз в неделю, продолжительность инфузии — 4,5 ч в рекомендованной дозе 1 мг/кг массы тела. На 5-м и 6-м мес терапии после инфузии отмечались тошнота и рвота. Через 6 мес после начала терапии появилась крапивница в месте введения инфузионного прибора. В дальнейшем терапию проводили с премедикацией антигистаминными препаратами и дексаметазоном. С 8-го мес терапии в качестве премедикации при инфузиях применяли диметинден. Через 12 мес после начала терапии отмечена реакция на введение препарата галсульфаза в виде генерализованной крапивницы, после чего премедикация (дексаметазон, хлоропирамин) заменена на хлоропирамин внутривенно. В дальнейшем побочных реакций на введение препарата не отмечалось. Также через 12 мес после начала терапии проведена имплантация венозного порта CellCite, операция прошла без осложнений.

**Рис. 4.** Рентгенограмма грудного и поясничного отделов позвоночника (боковая проекция) пациента З. с МПС VI в возрасте 6 мес и 3 лет 8 мес

**Fig. 4.** Thoracic and lumbar spine X-ray (lateral view) of patient Z. with MPS VI at the age of 6 months (A) and 3 years 8 months (B)



**Примечание.** А (возраст 6 мес) — неровность замыкательных пластин тел позвонков в поясничном отделе (отмечено черными стрелками); клиновидность тел позвонков (отмечено красными стрелками); расширение передних отделов ребер (отмечено белыми стрелками). Б (возраст 3 года 8 мес) — клиновидность тел позвонков (отмечено белыми стрелками); расширение передних отделов ребер (отмечено черными стрелками), локальный кифоз на уровне Th12–L1.

Источник: Иванов Д.В. и соавт., 2021.

**Note.** А — irregularity of arch laminae in lumbar spine (indicated with black arrows); vertebral bodies wedging (indicated with red arrows); extension of front ribs (indicated with white arrows). Б — vertebral bodies wedging (indicated with white arrows); extension of front ribs (indicated by black arrows), local kyphosis at Th12–L1 level.

Source: Ivanov D.V. et al., 2021.

Через 15 и 21 мес с начала ФЗТ уровень экскреции ГАГ был в пределах референсных значений — 20,7 и 11,9 мг/ммоль креатинина соответственно. Антропометрические показатели на фоне ФЗТ соответствуют возрастным нормам. Массо-ростовые показатели в возрасте 1 года (через 5 мес ФЗТ): масса тела — 11,7 кг, длина тела — 83 см, что на графике отношения массы тела к длине (стандартные таблицы Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)) соответствует 75-му перцентилю для данного возраста (рис. 1Б).

В возрасте 2 лет 3 мес было проведено плановое комплексное обследование пациента в соответствии с утвержденными клиническими рекомендациями. Биохимический анализ крови и общий анализ мочи продемонстрировали все показатели в пределах нормы. УЗИ органов брюшной полости показало умеренную гепатомегалию (косой вертикальный размер печени — 104 мм (норма — до 75 мм)). УЗИ почек и мочевого пузыря патологии не выявило. На электрокардиограмме (ЭКГ) — синусовый ритм с ЧСС 140/мин. При офтальмологическом осмотре обнаружены дальновзоркость, OD высокой степени, OS средней степени, анизометропия и диффузное помутнение роговицы.

В возрасте 3 лет 8 мес (через 37 мес ФЗТ) эхокардиографическое исследование не выявило изменений

**Рис. 5.** Пациент З. с МПС VI в возрасте 3 лет 8 мес после 37 мес ферментной заместительной терапии

**Fig. 5.** Patient Z. with MPS VI at the age of 3 years 8 months after 37 months of enzyme replacement therapy



Источник: Иванов Д.В. и соавт., 2021.

Source: Ivanov D.V. et al., 2021.

и регургитации аортального, митрального и трехстворчатого клапанов, что позволяет говорить об отсутствии характерной для тяжелой формы МПС VI патологии клапанов сердца. На ЭКГ — без признаков патологии; синусовый ритм с ЧСС 111/мин. Биохимический анализ крови: аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), общий билирубин, мочевина, креатинин, глюкоза, общий белок в пределах нормы, отмечена выраженная азурофильная зернистость цитоплазмы гранулоцитарных клеток. Консультация невролога: отмечены удовлетворительные темпы развития, парциальная моторная алалия и координаторная неловкость. При офтальмологическом осмотре подтверждены дальновзоркость, OD высокой степени, OS средней степени (OD Sph: +7,5, OS Sph: +5,5), анизометропия и диффузное помутнение в десцеметовой оболочке роговицы, обнаружено непостоянное монолатеральное расходящееся косоглазие OD.

Консультация ортопеда в возрасте 3 лет 8 мес (через 37 мес ФЗТ): отмечены нормальный рост (102 см, что соответствует медиане для мальчиков в этом возрасте по стандарту ВОЗ [10]) и нормальные пропорции тела и конечностей. В тазобедренных и коленных суставах — сгибательные контрактуры (20° и 15° соответственно),

**Рис. 6.** Внешний вид кистей пациента (слева) и рентгенограмма левой кисти в прямой проекции (справа)  
**Fig. 6.** View of patient's hands (left) and left hand X-ray in frontal view (right)



Источник: Иванов Д.В. и соавт., 2021.  
 Source: Ivanov D.V. et al., 2021.

Вальгусная деформация осей нижних конечностей на уровне коленных суставов ( $15^\circ$ ) и вальгусное отклонение оси заднего отдела стоп при достаточной высоте их сводов (рис. 5). При попытке активного отведения плеча (при просьбе поднять руки вверх) отмечается его ограничение. Имеют место сгибательные контрактуры первого, третьего и четвертого пальцев кисти вследствие множественных стенозирующих лигаментитов (с пальпируемыми утолщениями сухожилий длинных сгибателей пальцев) (рис. 6).

Выявлены сгибательные контрактуры пальцев кисти — деформации кисти по типу «когтистой лапы». На рентгенограмме — симптом «тающего сахара» (сужение оснований пястных костей указано черными стрелками), укорочение и расширение средних фаланг пальцев (см. рис. 6).

На рентгенограммах тазобедренных суставов в возрасте 3 лет 8 мес определяется дисплазия вертлужной впадины (рис. 3Б). Отмечено характерное для пациентов с МПС увеличение соотношения ширины крыла и перешейка подвздошной кости, дающее типичную картину таза, называемую «уши Микки Мауса». На рентгенограммах грудного и поясничного отделов позвоночника выявлена значительная клиновидность тел нижнегрудных и поясничных позвонков и локальный кифоз на уровне Th12–L1. Сохраняется расширение передних отделов ребер. На рентгенограмме шейного отдела позвоночника в боковой проекции выявлена гипоплазия зубовидного отростка C2 (рис. 7). Рентгенограмма кистей продемонстрировала типичный для множественного дизостоза при МПС симптом «тающего сахара» (сужение оснований пястных костей), расширение средних фаланг пальцев (см. рис. 6).

В возрасте 3 лет 9 мес отношение массы тела к росту (вес — 18 кг и рост — 103 см) соответствует 88-му перцентилю по стандарту ВОЗ (см. рис. 5).

### Прогноз

Хотя ФЗТ не привела к регрессу болезни, в том числе прогрессирующих изменений со стороны скелета и органа зрения, проведенное лечение позволило добиться нормализации экскреции ГАГ с мочой, параметров физического развития, прибавки массы тела и роста. Последнее позволяет надеяться, что появление серьезных ортопедических осложнений МПС как при-

знака тяжелого течения болезни удастся по меньшей мере отсрочить. Более того, считаем, что пожизненная ФЗТ позволит повысить в конечном итоге не только качество жизни пациента, но и продолжительность жизни.

**Рис. 7.** Рентгенограмма шейного отдела позвоночника (боковая проекция) пациента З. с МПС VI в возрасте 3 года 8 мес  
**Fig. 7.** Cervical spine X-ray (lateral view) of patient Z. with MPS VI at the age of 3 years 8 months



*Примечание.* Визуализируется (отмечено стрелкой) гипоплазия зубовидного отростка C2.

Источник: Иванов Д.В. и соавт., 2021.  
 Note. Odontoid process hypoplasia is visualized (arrow).  
 Source: Ivanov D.V. et al., 2021.

## Временная шкала Timeline



Примечание. ФЗТ — ферментная заместительная терапия; ГАГ — гликозаминогликаны.  
Note. ERT (ФЗТ) — enzyme replacement therapy; GAGs (ГАГ) — glycosaminoglycans.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Описанный клинический случай является наиболее ранним из диагностированных у детей в семьях, неотягощенных случаями МПС. Заподозрить редкую болезнь помог анализ мазков крови, где были отмечены окрашенные в красно-фиолетовый цвет включения в клетках лимфоцитов, моноцитов и нейтрофилов (см. рис. 2). Данная картина характерна для аномалии Альдера, отличительной чертой которой являются метахроматические гранулы в лимфоцитах, окруженные прозрачной зоной [11]. Аномалия Альдера характеризуется крупными азурофильными гранулами, которые окрашиваются в темно-пурпурный цвет и видны во всей цитоплазме лейкоцитов, покрывая даже ядро. Включения (гранулы) наблюдаются в цитоплазме почти всех зрелых лейкоцитов, т.е. гранулоцитов, лимфоцитов и моноцитов. Это отличает включения аномалии Альдера от токсической грануляции, которая наблюдается только в нейтрофилах. Еще одна особенность, которая отличает аномалию Альдера от токсических изменений, — это отсутствие цитоплазматических вакуолей токсического происхождения в нейтрофилах. Аномалия Альдера встречается при некоторых лизосомных болезнях накопления, темные гранулы можно наблюдать в лимфоцитах, моноцитах и нейтрофилах, и они часто окружены четким ореолом. Хотя анализ мазков крови не является основным при диагностике лизосомных болезней накопления, морфологические аномалии, связанные с клиническими проявлениями, помогают заподозрить заболевание из этой группы [12, 13]. В описанном нами случае эти аномалии стали основанием для направления ребенка на консультацию гематолога, которым и было инициировано дополнительное обследование по диагностике лизосомных болезней накопления.

Стандарт диагностики МПС VI включает количественное определение экскреции ГАГ с мочой, анализ их спектра, определение активности арилсульфатазы В в крови и проведение молекулярно-генетического исследования с целью поиска патогенных вариантов гена *ARSB* [14, 15]. Для синдрома Марото–Лами характерно повышение суммарной экскреции ГАГ, однако следует помнить, что при легкой форме болезни данный показатель может быть в пределах нормы [16]. Клинические проявления синдрома Марото–Лами различаются в зависимости от возраста и скорости прогрессирования заболевания, а более высокие уровни ГАГ в моче связаны с его быстрым прогрессированием [17]. В описанном нами случае значительное повышение экскреции ГАГ (до 116 мг/ммоль креатинина, что почти втрое превышает верхнюю гра-

ницу референсного интервала для данного показателя) было выявлено уже в возрасте 3 мес, что может указывать на высокий риск быстрого прогрессирования заболевания [17].

Следующим этапом диагностики является молекулярно-генетическое исследование гена *ARSB*. У российских пациентов наблюдается высокая распространенность патологического варианта *p.R152W* (43%) [18]. У описанного нами пациента был выявлен патогенный вариант *p.R315X* в гомозиготном состоянии, менее распространенный в популяции пациентов в России (7% от популяции) [18]. Этот нуклеотидный вариант, приводящий к терминации трансляции кодируемого белка *p.R315X*, ассоциирован с наиболее тяжелым фенотипом МПС VI [18].

В настоящее время одним из методов терапии МПС является ФЗТ. Препарат галсульфаза был одобрен в США для терапии МПС VI в 2005 г. В Российской Федерации препарат был зарегистрирован в 2009 г. Галсульфаза — это рекомбинантная форма лизосомального фермента человека N-ацетилгалактозамин-4-сульфатазы, дефицит которого наблюдается у пациентов с МПС VI. Лечение галсульфазой направлено на временное восстановление активности N-ацетилгалактозамин-4-сульфатазы, что позволяет предотвратить накопление ГАГ в лизосомных компартаментах клеток. В настоящее время это единственный препарат для лечения больных с МПС VI, эффективность которого подтверждена в клинических испытаниях [19, 20] и долгосрочных постмаркетинговых исследованиях [21, 22]. Клинические испытания галсульфаза продемонстрировали быстрое снижение экскреции ГАГ с мочой, повышение выносливости в тестах ходьбы и подъема по лестнице, увеличение диапазона движений в суставах и улучшение дыхательной функции [21]. Клинический опыт показывает, что чем раньше начата ФЗТ, тем заметнее положительный результат лечения для пациента [23]. Так, сравнительное исследование эффективности ФЗТ у детей из одной семьи показало, что начало терапии в раннем возрасте в значительной степени улучшает клинический исход, качество жизни [24]. В описываемом случае основное преимущество раннего начала ФЗТ к возрасту 3 лет 8 мес заключалось в отсутствии сколиоза, расширенном диапазоне движений суставов, нормальных сердечных клапанах и внешнем виде лица. Вместе с этим ФЗТ не оказала влияния на скелетные изменения и повреждение органа зрения, что было отмечено и ранее [24].

В описываемом нами случае ФЗТ была начата в возрасте 7 мес, тестирование экскреции ГАГ через

9 и 15 мес терапии показало значительное ее снижение и нормализацию. Через 3 года терапии препаратом галсульфаза при осмотре ортопедом отмечены нормальные, соответствующие возрасту рост и пропорции тела и конечностей. Тем не менее, зафиксировано прогрессирование аномалий скелета и суставов: вальгусная деформация нижних конечностей, сгибательные контрактуры пальцев, а также плечевых, тазобедренных и коленных суставов. Рентгенография показывает прогрессирование явлений множественного дизостоза, отмечены характерные для клинической картины МПС изменение формы тазовых костей, расширение передних отделов ребер, клиновидность тел позвонков поясничного и нижнего грудного отделов, гипоплазия зубовидного отростка С2 в шейном отделе позвоночника, а также аномалии кистей. Эти данные подтверждают тот факт, что аномалии скелета не могут быть полностью предотвращены, несмотря на раннее начало ФЗТ. Сравнительные исследования пациентов из одной семьи также демонстрируют, что ФЗТ не может предотвратить прогрессирование множественного дизостоза [24]. Однако во всех случаях отмечается уменьшение рентгенологического поражения при сравнении младших детей со старшими при раннем начале ФЗТ [25]. Наряду с этим нами отмечено, что даже ранняя ФЗТ не предотвратила поражение органа зрения с развитием дальновзоркости, анизометропии и диффузного помутнения роговицы через 20 мес и через 3 года терапии. Подобные явления описаны итальянскими исследователями, которые отмечали усиление поражения органа зрения у двух из девяти пациентов с МПС VI после кратковременной ФЗТ [26], тогда как у других пациентов с МПС VI, получавших ФЗТ, наблюдалась лишь стабилизация процесса помутнения роговицы [27].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, приведенный клинический случай ранней диагностики МПС VI у ребенка в возрасте 3 мес является уникальным не только с точки зрения сроков, но и возможности заподозрить редкое генетическое заболевание благодаря рутинному анализу крови по признакам аномалии Альдера. В описанном случае ранняя диагностика была достигнута в результате обнаружения при анализе крови аномалии Альдера и выполненных

в последующем лабораторных исследований (определение ГАГ в моче). В дальнейшем диагноз был уточнен на основании результатов молекулярно-генетического исследования, определен патологический вариант гена *ARSB*, характерный для тяжелого фенотипа МПС VI. Раннее начало ФЗТ позволило изменить «естественное» течение заболевания, переведя его в более мягкую форму. И хотя ФЗТ не предотвратила или не устранила клинические симптомы заболевания, благодаря раннему старту терапии их выраженность удалось заметно уменьшить, у ребенка сохранились нормальные темпы роста и пропорции тела.

### ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителя (законного представителя) пациента получено добровольное письменное информированное согласие на публикацию его полных изображений в медицинском журнале (дата подписания 24.12.2020).

### INFORMED CONSENT

Patients' parent (legal representative) has signed voluntary written informed consent on publication of his full photos in medical journal (signed on 24.12.2020).

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

### FINANCING SOURCE

Not specified.

### РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

### DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

### ORCID

**В.М. Кенис**

<https://orcid.org/0000-0002-7651-8485>

**Т.В. Маркова**

<https://orcid.org/0000-0002-2672-6294>

**Е.Ю. Захарова**

<https://orcid.org/0000-0001-7938-7196>

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Garrido E, Cormand B, Hopwood JJ, et al. Maroteaux-Lamy syndrome: functional characterization of pathogenic mutations and polymorphisms in the arylsulfatase B gene. *Mol Genet Metab*. 2008;94(3):305–312. doi: 10.1016/j.ymgme.2008.02.012
- Bhattacharyya S, Tobacman JK. Arylsulfatase B regulates colonic epithelial cell migration by effects on MMP9 expression and RhoA activation. *Clin Exp Metastasis*. 2009;26(6):535–545. doi: 10.1007/s10585-009-9253-z
- Valayannopoulos V, Nicely H, Harmatz P, Turbeville S. Mucopolysaccharidosis VI. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:5. doi: 10.1186/1750-1172-5-5
- Giugliani R. The mucopolysaccharidoses. In: *Lysosomal storage diseases: a practical guide*. Mehta AB, Winchester B, eds. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2013. pp. 94–100.
- Wood T, Bodamer OA, Burin MG, et al. Expert recommendations for the laboratory diagnosis of MPS VI. *Mol Genet Metab*. 2012; 106(1):73–82. doi: 10.1016/j.ymgme.2012.02.005
- Vairo F, Federhen A, Baldo G, et al. Diagnostic and treatment strategies in mucopolysaccharidosis VI. *Appl Clin Genet*. 2015; 8:245–255. doi: 10.2147/TACG.S68650
- Fernandez-Marmiesse A, Morey M, Pineda M, et al. Assessment of a targeted resequencing assay as a support tool in the diagnosis of lysosomal storage disorders. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:59. doi: 10.1186/1750-1172-9-59
- Hopwood JJ, Bate G, Kirkpatrick P. Galsulfase. *Nat Rev Drug Discov*. 2006;5(2):101–102. doi: 10.1038/nrd1962
- Giugliani R, Herber S, Lapagesse L, et al. Therapy for mucopolysaccharidosis VI: (Maroteaux-Lamy syndrome) present status and prospects. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2014;12(Suppl 1): 152–158.
- World Health Organization. *Standards: Length/height-for-age*. Available online: <https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standards/length-height-for-age>. Accessed on 01.12.2021.
- Audroin C, Lejeune F, Gaudelus J, et al. Alder's anomaly in mucopolysaccharidosis type VI. Cytological, cytochemical and ultrastructural study. *Nouv Rev Fr Hematol*. 1985; 27(3):183–188.
- Krishnagiri C, Ajanahalli RR, Kashyap S, et al. Abnormal granulation of blood granulocytes in mucopolysaccharidosis

- Vl-a case report. *Ann Diagn Pathol.* 2013;17(1):137–139. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2011.07.009
13. Piva E, Pelloso M, Ciubotaru D, et al. The role of automated analyzers in detecting abnormal granulation of leucocytes in lysosomal storage diseases: Maroteaux-Lamy disease. *Am J Hematol.* 2013;88(6):527. doi: 10.1002/ajh.23377
14. Harmatz P, Shediak R. Mucopolysaccharidosis VI: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2017;22:385–406. doi: 10.2741/4490
15. Мукополисахаридоз VI типа у детей: клинические рекомендации / Союз педиатров России. — М.; 2016. [*Mukopolisakharidoz VI tipa u detei: Clinical guidelines. Union of Pediatricians of Russia.* Moscow; 2016. (In Russ.)] Доступно по: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-mukopolisakharid>. Ссылка активна на 25.11.2021.
16. Воинова В.Ю., Семьячкина А.Н., Воскобоева Е.Ю. и др. Мукополисахаридоз VI типа (синдром Марото-Лами): клинические проявления, диагностика и лечение // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* — 2014. — Т. 59. — № 4 (прил.). — С. 2–23. [Voinova VYu, Semyachkina AN, Voskoboeva EYu, et al. Mukopolisakharidoz VI tipa (sindrom Maroto-Lami): klinicheskie proyavleniya, diagnostika i lechenie. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics).* 2014;59(4 Suppl):2–23. (In Russ.)]
17. Swiedler SJ, Beck M, Bajbouj M, et al. Threshold effect of urinary glycosaminoglycans and the walk test as indicators of disease progression in a survey of subjects with Mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). *Am J Med Genet A.* 2005;134A(2):144–150. doi: 10.1002/ajmg.a.30579
18. Jurecka A, Zakharova E, Cimbalistiene L, et al. Mucopolysaccharidosis type VI in Russia, Kazakhstan, and Central and Eastern Europe. *Pediatr Int.* 2014;56(4):520–525.
19. Harmatz P, Giugliani R, Schwartz I, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase (recombinant human arylsulfatase B or rhASB) and follow-on, open-label extension study. *J Pediatr.* 2006;148(4):533–539. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.12.014
20. Harmatz P, Giugliani R, Schwartz IV, et al. Long-term follow-up of endurance and safety outcomes during enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: Final results of three clinical studies of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. *Mol Genet Metab.* 2008;94(4):469–475. doi: 10.1016/j.ymgme.2008.04.001
21. Giugliani R, Lampe C, Guffon N, et al. Natural history and galsulfase treatment in mucopolysaccharidosis VI (MPS VI, Maroteaux-Lamy syndrome) — 10-year follow-up of patients who previously participated in an MPS VI Survey Study. *Am J Med Genet A.* 2014;164A(8):1953–1964.
22. Harmatz P, Hendriksz CJ, Lampe C, et al. The effect of galsulfase enzyme replacement therapy on the growth of patients with mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). *Mol Genet Metab.* 2017;122(1–2):107–112.
23. Horovitz DD, Magalhaes TS, Acosta A, et al. Enzyme replacement therapy with galsulfase in 34 children younger than five years of age with MPS VI. *Mol Genet Metab.* 2013;109(1):62–69. doi: 10.1016/j.ymgme.2013.02.014
24. McGill JJ, Inwood AC, Coman DJ, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI from 8 weeks of age—a sibling control study. *Clin Genet.* 2010;77(5):492–498. doi: 10.1111/j.1399-0004.2009.01324.x
25. Horovitz DDG, Acosta AX, de Rosso Giuliani L, Ribeiro EM. Mucopolysaccharidosis type VI on enzyme replacement therapy since infancy: Six years follow-up of four children. *Mol Genet Metab Rep.* 2015;5:19–25. doi: 10.1016/j.ymgmr.2015.09.002
26. Scarpa M, Barone R, Fiumara A, et al. Mucopolysaccharidosis VI: the Italian experience. *Eur J Pediatr.* 2009;168(10):1203–1206. doi: 10.1007/s00431-008-0910-z
27. Pitz S, Ogun O, Arash L, et al. Does enzyme replacement therapy influence the ocular changes in type VI mucopolysaccharidosis? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2009;247(7):975–980.

## НАЦИОНАЛЬНАЯ ПРОГРАММА «НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ВИТАМИНА D У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ», 2-Е ИЗДАНИЕ

М.: ПедиатрЪ, 2021. — 116 с.

**В** Национальной программе представлены последние данные литературы о значении витамина D в организме и обновление рекомендаций по диагностике, профилактике и коррекции недостаточности витамина D у детей разного возраста и разного состояния здоровья. Издание представляет собой вторую редакцию Национальной программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции», увидевшей свет в 2018 году.

Издание предназначено для специалистов медицинского профиля (врачей-педиатров, нутрициологов, детских эндокринологов, ортопедов, детских нефрологов, фтизиатров и врачей других специальностей), а также студентов старших курсов медицинских вузов.

