



Союз
педиатров
России

ISSN 1682-5527 (Print)
ISSN 1682-5535 (Online)

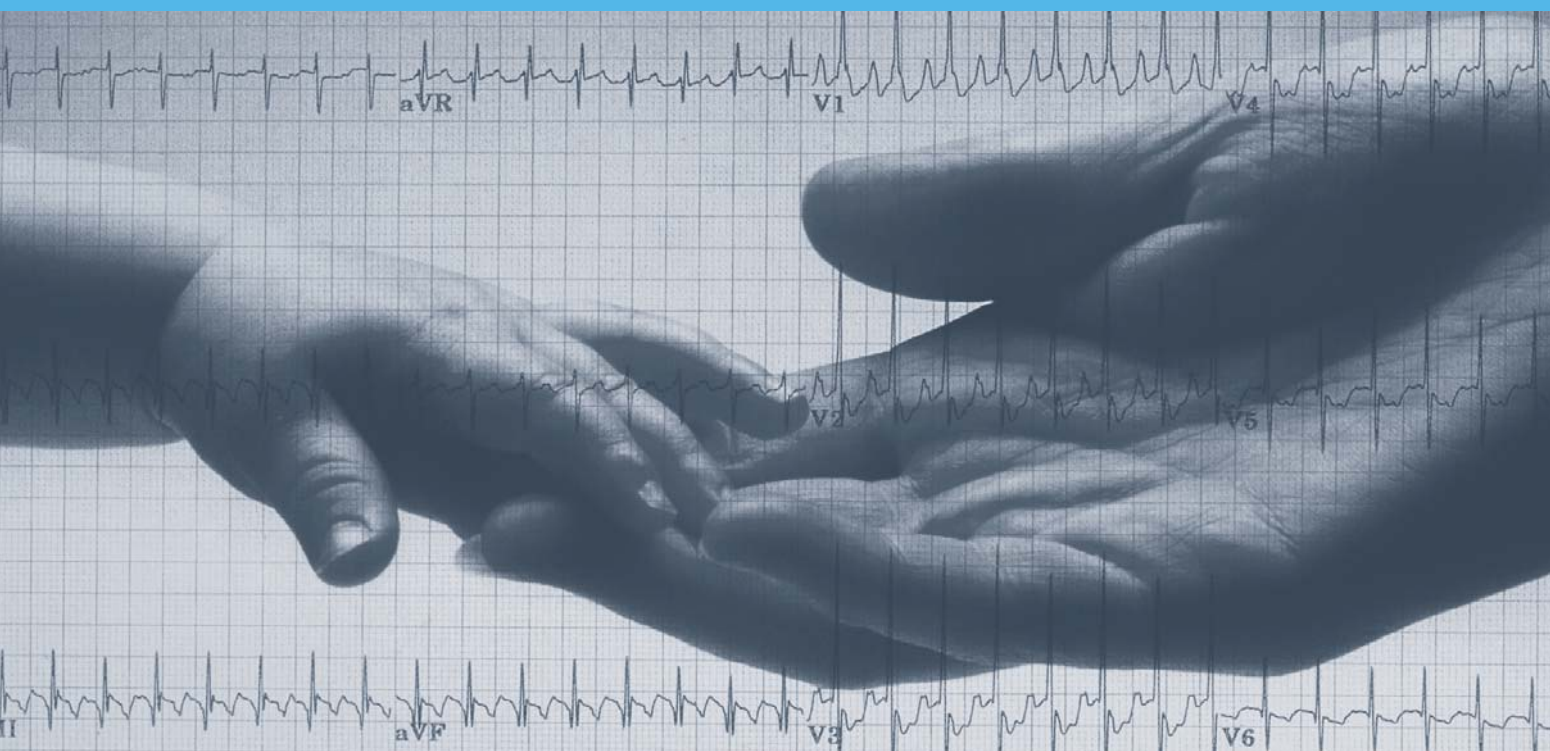
Научно-практический журнал Союза педиатров России
Academic Journal of the Union of Pediatricians of Russia

Вопросы современной педиатрии

CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW)

2022 / том 21 / № 6S

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ



Online версия журнала
www.vsp.spr-journal.ru

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ



Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2002 г. Выходит один раз в два месяца

ISSN 1682-5527 (print); ISSN 1682-5535 (Online)

www.vsp.spr-journal.ru

Учредитель

Общероссийская общественная
организация «Союз педиатров России»

Главный редактор

Баранов А.А., д.м.н., проф.,
академик РАН (Москва, Россия)

Заместители главного редактора

Ван Ден Анкер Д., проф.

(Базель, Швейцария);

Намазова-Баранова Л.С., д.м.н., проф.,
академик РАН (Москва, Россия)

Научный редактор

Сайгитов Р.Т., д.м.н.

Ответственный секретарь

Ламасова А.Д., vsp@spr-journal.ru

Выпускающий редактор

Ткачёва Н.И., redactorspr@spr-journal.ru

Отдел рекламы

Иваничкина Н.Ю., rek@spr-journal.ru

Телефон (916) 129-35-36

Сенюхина А.Б., rek1@spr-journal.ru

Телефон (916) 650-03-48

Верстка

Трухтанова Е.А.

Корректор

Претро Э.Р.

Перевод

Сладков Д.Г.

Адрес редакции

117335, г. Москва, ул. Вавилова, д. 81,
корп. 1, этаж 2, помещение № XLIX,
офис 2–8

Телефон (499) 132-02-07,

(916) 650-07-42

E-mail: redactorspr@spr-journal.ru

**Журнал входит в Перечень ведущих
научных журналов и изданий ВАК,
в которых должны быть опубликованы
основные результаты диссертаций
на соискание ученой степени
кандидата и доктора наук.**

Индексируется в базе данных Scopus

Редколлегия

Альбицкий В.Ю. (Москва), д.м.н., проф.

Бакулев А.Л. (Саратов), д.м.н., проф.

Балыкова Л.А. (Саранск), д.м.н., проф.,
чл.-корр. РАН

Беляева И.А. (Москва), д.м.н., проф. РАН

Ваганов Н.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Вашакмадзе Н.Д. (Москва), д.м.н., доцент

Вишнева Е.А. (Москва), д.м.н.

Волгина С.Я. (Казань) д.м.н., проф.

Деев И.А. (Томск), д.м.н., проф.

Захарова Е.Ю. (Москва), д.м.н.

Зельман В.Л. (Лос-Анджелес, США),
проф., иностранный член РАН

Иванов Д.О. (Санкт-Петербург), д.м.н.,
проф.

Катаргина Л.А. (Москва), д.м.н., проф.

Клочкова О.А. (Москва), к.м.н.

Ковтун О.П. (Екатеринбург), д.м.н., проф.,
чл.-корр. РАН

Козлов Р.С. (Смоленск), д.м.н., проф.,
чл.-корр. РАН

Корсунский А.А. (Москва), д.м.н., проф.

Круглова Л.С. (Москва), д.м.н., доцент

Куличенко Т.В. (Москва), д.м.н., проф. РАН

Макинтош Д. (Лондон, Великобритания),
проф.

Мурашкин Н.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Нисевич Л.Л. (Москва), д.м.н., проф.

Новик Г.А. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Петеркова В.А. (Москва), д.м.н., проф.
акад. РАН

Петтозлло-Мантовани М. (Фоджия,
Италия), проф.

Полунина Н.В. (Москва), д.м.н., проф.,
акад. РАН

Поляков В.Г. (Москва), д.м.н., проф.,
акад. РАН

Рахманина Н. (Вашингтон, США), проф.

Рошаль Л.М. (Москва), д.м.н., проф.

Румянцев А.Г. (Москва), д.м.н., проф.,
акад. РАН

Сурков А.Н. (Москва), д.м.н.

Талалаев А.Г. (Москва), д.м.н., проф.

Устинова Н.В. (Москва), д.м.н.

Федорова О.С. (Томск), д.м.н.

Харит С.М. (Санкт-Петербург), д.м.н.,
проф.

Чумакова О.В. (Москва), д.м.н., проф.

Шен К. (Пекин, Китай), проф.,
иностраный член РАН

Эйгенманн Ф. (Цюрих, Швейцария), проф.

Яковлева Т.В. (Москва), д.м.н., проф.

Янг Я. (Пекин, Китай), проф., иностранный
член РАН

Издатель

Издательство «ПедиатрЪ»

117335, г. Москва, ул. Вавилова,
д. 81, корп. 1, этаж 2,
помещение № XLIX, офис 2–8.

www.spr-journal.ru

Телефон: (499) 132-02-07,

(916) 650-07-42



Печатное периодическое издание «Вопросы современной педиатрии» зарегистрировано Министерством Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и массовых коммуникаций 22 октября 2001 г. (Свидетельство о регистрации ПИ № 77-9996), перерегистрировано Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия СМИ 15 декабря 2005 г. (Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-22768). Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Воспроизведение или использование другим способом любой части

издания без согласия редакции является незаконным и влечет ответственность, установленную действующим законодательством РФ. Отпечатано в ООО «Объединенный полиграфический комплекс» 115114, Москва, Дербеневская наб., д. 7 с. 2, тел.: +7 (499) 130-60-19, www.opk.bz. Знаком информационной продукции не маркируется. Дата выхода в свет 30.12.2022. Тираж 7000 экземпляров. Подписной индекс в каталоге «Почта России» — П4843. Свободная цена.

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ / 2022 / ТОМ 21 / № 6S

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- 522 Н.В. Журкова, Н.Д. Вашакмадзе, А.Н. Сурков, О.Я. Смирнова, Н.С. Сергиенко, Н.Г. Овсяник, Л.Р. Селимзянова

НАРУШЕНИЯ МИТОХОНДРИАЛЬНОГО БЕТА-ОКИСЛЕНИЯ ЖИРНЫХ КИСЛОТ У ДЕТЕЙ:

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- 529 Н.Д. Вашакмадзе, Н.В. Журкова, Л.К. Михайлова, О.Я. Смирнова, Г.В. Ревуненков
КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТА С МУКОПОЛИСАХАРИДОЗОМ, ТИП IVA (СИНДРОМОМ МОРКИО)

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

- 535 А.А. Кокорина, С.С. Никитин
ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА СО СПИНАЛЬНОЙ МЫШЕЧНОЙ АТРОФИЕЙ 5Q, ПОЛУЧИВШИХ ГЕНОЗАМЕСТИТЕЛЬНУЮ ТЕРАПИЮ ПРЕПАРАТОМ ОНАСЕМНОГЕН АБЕПАРВОВЕК. КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- 548 Н.В. Бучинская, Н.Д. Вашакмадзе, Н.В. Журкова, Л.С. Сорокина, Л.К. Михайлова, Л.С. Намазова-Баранова, Е.Ю. Захарова, В.И. Ларионова, М.М. Костик
КАК НЕ ПРОПУСТИТЬ АТТЕНУИРОВАННЫЕ ФОРМЫ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗА СРЕДИ СУСТАВНЫХ ФОРМ ЮВЕНИЛЬНОГО АРТРИТА: РАЗРАБОТКА ДИАГНОСТИЧЕСКОГО АЛГОРИТМА НА ОСНОВАНИИ ДАННЫХ МНОГОЦЕНТРОВОГО РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- 558 Н.Н. Кораблева, Е.В. Берестнев, С.М. Киселев, Н.Ф. Чипсанова
ФИБРОДИСПЛАЗИЯ ОССИФИЦИРУЮЩАЯ ПРОГРЕССИРУЮЩАЯ: ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР И ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ
- 570 Н.В. Журкова, Н.Д. Вашакмадзе, Л.К. Михайлова, М.А. Бабайкина, Н.В. Федорова, Е.Ю. Воскобоева, Е.Ю. Захарова, Л.С. Намазова-Баранова
РЕЗУЛЬТАТЫ 14-ЛЕТНЕЙ ФЕРМЕНТОЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТА С МУКОПОЛИСАХАРИДОЗОМ, ТИП II: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
- 577 Н.Д. Вашакмадзе, Н.В. Журкова, Л.К. Михайлова, М.А. Бабайкина, М.С. Карасева, К.В. Пашкова, Е.Ю. Захарова, Л.С. Намазова-Баранова
АЛЬФА-МАННОЗИДОЗ: ЧАСТЫЕ СИМПТОМЫ У РЕДКОГО ПАЦИЕНТА

CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW)



The Union of Pediatricians of Russia Scientific Practical Journal

Published since 2002. Issued once in two months

ISSN 1682-5527 (print); ISSN 1682-5535 (Online)

www.vsp.spr-journal.ru

Founder

The Union of Pediatricians of Russia

Editor-in-chief

Baranov A.A., PhD, professor, academician of RAS (Moscow, Russian Federation)

Deputy editors-in-chief

Namazova-Baranova L.S., PhD, professor, academician of RAS (Moscow, Russian Federation);
Van Den Anker D., MD, PhD, prof. (Basel, Switzerland)

Research editor

Saygıtov R.T., MD, PhD

Editorial secretary

Lamasova A.D., vsp@spr-journal.ru

Publishing editor

Tkacheva N.I., redactorspr@spr-journal.ru

Advertising department

Ivanichkina N.Yu., rek@spr-journal.ru
Phone: (916) 129-35-36
Senyukhina A.B., rek1@spr-journal.ru
Phone: (916) 650-03-48

Designer

E.A. Trukhtanova

Proof-reader

E.R. Pretro

Translator

D.G. Sladkov

Correspondence address

«Paediatrician» Publishers LLC
Office 2–8, Unit № XLIX, 81–1
Vavilova Street, 2nd floor, 117335,
Moscow, Russian Federation
Phone: (499) 132-02-07,
(916) 650-07-42
E-mail: redactorspr@spr-journal.ru

The Journal is in the List of the leading scientific journals and publications of the Supreme Examination Board (VAK), which are to publish the results of doctorate theses. The journal is indexed in Scopus.

Editorial board

Albitsky V.Yu. (Moscow), PhD, prof.

Bakulev A.L. (Saratov), PhD, prof.

Balykova L.A. (Saransk), PhD, prof.,
corresponding member of RAS

Belyaeva I.A. (Moscow), PhD, RAS prof.

Chumakova O.V. (Moscow), PhD, prof.

Deev I.A. (Tomsk), PhD, prof.

Eygenmann F. (Zurich, Switzerland), MD,
PhD, prof.

Fedorova O.S. (Tomsk), PhD

Ivanov D.O. (Saint Petersburg), PhD, prof.

Katargina L.A. (Moscow), PhD, prof.

Kharit S.M. (Saint Petersburg), PhD, prof.

Klochko O.A. (Moscow), MD, PhD

Korsunskiy A.A. (Moscow), PhD, prof.

Kovtun O.P. (Ekaterinburg), PhD, prof.,
corresponding member of RAS

Kozlov R.S. (Smolensk), PhD, prof.,
corresponding member of RAS

Kruglova L.S. (Moscow), PhD, assistant
professor

Kulichenko T.V. (Moscow), PhD, RAS prof.

McIntosh D. (London, United Kingdom), MD,
PhD, prof.

Murashkin N.N. (Moscow), PhD, prof.

Nisevich L.L. (Moscow), PhD, prof.

Novik G.A. (Saint Petersburg), PhD, prof.

Peterkova V.A. (Moscow), PhD, prof.,
academician of RAS

Pettoello-Mantovani M. (Foggia, Italy), MD,
PhD, prof.

Polunina N.V. (Moscow), PhD, prof.,
academician of RAS

Polyakov V.G. (Moscow), PhD, prof.,
academician of RAS

Rakhmanina N. (Washington, USA), MD,
PhD, prof.

Roshal' L.M. (Moscow), PhD, prof.

Rumyantsev A.G. (Moscow), PhD, prof.,
academician of RAS

Shen K. (Beijing, China), MD, PhD, prof.,
foreign member of RAS

Surkov A.N. (Moscow), PhD

Talalaev A.G. (Moscow), PhD, prof.

Ustinova N.V. (Moscow), PhD

Vaganov N.N. (Moscow), PhD, prof.

Vashakmadze N.D. (Moscow), PhD,
assistant professor

Vishneva E.A. (Moscow), PhD

Volgina S.Ya. (Kazan'), PhD, prof.

Yakovleva T.V. (Moscow), PhD, prof.

Yang Y. (Beijing, China), MD, PhD, prof.,
foreign member of RAS

Zakharova E.Yu. (Moscow), PhD

Zel'man V.L. (Los Angeles, USA), prof.,
foreign member of RAS

Publisher

«Paediatrician» Publishers LLC
Office 2–8, Unit № XLIX, 81–1
Vavilova Street, 2nd floor, 117335,
Moscow, Russian Federation
www.spr-journal.ru
Phone: (499) 132-02-07, (916) 650-07-42



Mass media registration certificate dated July 25, 2003.
Series ПИ № 77-159878 Federal service for surveillance over non-violation of the legislation in the sphere of mass communications and protection of cultural heritage.

Editorial office takes no responsibility for the contents of advertising material.

No part of this issue may be reproduced without permission from the publisher.

While reprinting publications one must make reference to the journal «**Current pediatrics**». Printed at LLC United Printing Complex 7/2 Derbenevskaya nab., 115114, Moscow, tel.: +7(499) 130-60-19, www.opk.bz. Signed for printing 30/12/2022. Edition 7000 copies. Subscription indices are in catalogue «Pochta Rossii» 4843. Free price.

CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW) / 2022 / V. 21 / № 6S

CONTENT

REVIEW

- 522 Natalia V. Zhurkova, Nato V. Vashakmadze, Andrey V. Surkov, Olga Ya. Smirnova, Natalia V. Sergienko, Natallia G. Ovsyanik, Lilia R. Selimzyanova

MITOCHONDRIAL FATTY ACID BETA-OXIDATION DISORDERS IN CHILDREN: LITERATURE REVIEW

- 529 Nato D. Vashakmadze, Natalia V. Zhurkova, Ludmila K. Mikhaylova, Volha Ya. Smirnova, Grigorii V. Revunenkov

CLINICAL CHARACTERISTICS OF A PATIENT WITH MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE IVA (MORQUIO SYNDROME)

ORIGINAL ARTICLE

- 535 Anna A. Kokorina, Sergei S. Nikitin

INTERIM ANALYSIS OF TREATMENT OUTCOMES OF YOUNG CHILDREN WITH 5Q SPINAL MUSCULAR ATROPHY ON GENE REPLACEMENT THERAPY WITH ONASEMNOGENE ABEPARVOVEC. CLINICAL OBSERVATIONS

- 548 Natalia V. Buchinskaya, Nato V. Vashakmadze, Natalia V. Zhurkova, Lubov S. Sorokina, Liudmila K. Mikhaylova, Leyla S. Namazova-Baranova, Ekaterina Yu. Zakharova, Valentina I. Larionova, Mikhail M. Kostik

HOW TO DISTINGUISH ATTENUATED FORMS OF MUCOPOLYSACCHARIDOSIS AND ARTICULAR FORMS OF JUVENILE ARTHRITIS: DEVELOPMENT OF DIAGNOSTIC ALGORITHM BASED ON THE DATA FROM MULTICENTER RETROSPECTIVE STUDY

CLINICAL OBSERVATION

- 558 Natalya N. Korableva, Evgeniy V. Berestnev, Sergey M. Kiselyov, Natalya F. Chipsanova

FIBRODYSPLASIA OSSIFICANS PROGRESSIVA: LITERATURE REVIEW AND CASE REPORT

- 570 Natalia V. Zhurkova, Nato D. Vashakmadze, Ludmila K. Mikhaylova, Marina A. Babaykina, Nina V. Fedorova, Elena Yu. Voskoboeva, Ekaterina Yu. Zakharova, Leyla S. Namazova-Baranova

RESULTS OF 14-YEAR-LONG ENZYME REPLACEMENT THERAPY IN A PATIENT WITH MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE II: CLINICAL CASE

- 577 Nato D. Vashakmadze, Natalia V. Zhurkova, Ludmila K. Mikhaylova, Marina A. Babaykina, Maria S. Karaseva, Kristina V. Pashkova, Ekaterina Yu. Zakharova, Leyla S. Namazova-Baranova

ALFA-MANNOSIDOSIS: FREQUENT SYMPTOMS IN RARE PATIENT

Н.В. Журкова^{1, 2}, Н.Д. Вашакмадзе^{1, 3}, А.Н. Сурков¹, О.Я. Смирнова¹, Н.С. Сергиенко¹,
Н.Г. Овсяник¹, Л.Р. Селимзянова^{1, 3}

¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

² МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация

³ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Нарушения митохондриального бета-окисления жирных кислот у детей: обзор литературы

Контактная информация:

Журкова Наталья Вячеславовна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела орфанных болезней и профилактики инвалидизирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, к. 1, e-mail: n1972z@yandex.ru

Статья поступила: 29.11.2022, принята к печати: 16.12.2022

Наследственные нарушения митохондриального бета-окисления жирных кислот — гетерогенная группа наследственных болезней обмена веществ, характеризующаяся нарушением метаболизма жирных кислот в митохондриях, что приводит к поражению центральной нервной системы, скелетной мускулатуры, сердечно-сосудистой системы, печени, развитию некетотической гипогликемии. Возраст манифестации заболевания и тяжесть клинических проявлений варьируют от тяжелых, неонатальных, до более легких, миопатических (взрослых), форм. Расширение программы массового скрининга в России позволяет выявлять заболевания данной группы в первые недели жизни. Наличие эффективной терапии нарушений митохондриального бета-окисления, особенно при ранней диагностике, дает возможность своевременно стабилизировать состояние пациента, предотвратить развитие тяжелых осложнений. Информированность педиатров, неонатологов, неврологов, кардиологов о заболеваниях данной группы является актуальной задачей современной педиатрии.

Ключевые слова: нарушения митохондриального бета-окисления жирных кислот, некетотическая гипогликемия, нарушения обмена карнитина, гипераммониемия

Для цитирования: Журкова Н.В., Вашакмадзе Н.Д., Сурков А.Н., Смирнова О.Я., Сергиенко Н.С., Овсяник Н.Г., Селимзянова Л.Р. Нарушения митохондриального бета-окисления жирных кислот у детей: обзор литературы. *Вопросы современной педиатрии*. 2022;21(6S):522–528. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i6S.2503>

ВВЕДЕНИЕ

Нарушения митохондриального бета-окисления жирных кислот — группа наследственных заболеваний, возникающих вследствие недостаточности ферментов,

осуществляющих митохондриальное бета-окисление жирных кислот и транспорт карнитина в митохондриях [1]. Метаболизм жирных кислот происходит в митохондриях с помощью каскада биохимических реакций,

Natalia V. Zhurkova^{1, 2}, Nato V. Vashakmadze^{1, 3}, Andrey V. Surkov¹, Olga Ya. Smirnova¹, Natalia V. Sergienko¹,
Natallia G. Ovsyanik¹, Lilia R. Selimzyanova^{1, 3}

¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

² Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Mitochondrial Fatty Acid Beta-Oxidation Disorders in Children: Literature Review

Congenital mitochondrial fatty acid beta-oxidation disorders are a heterogeneous group of metabolic disorders characterized by impaired fatty acid metabolism in mitochondria. It results in central nervous system, skeletal muscle, cardiovascular system, and liver damage, as well as the development of nonketotic hypoglycemia. The age of disease manifestation and its severity range from severe (neonatal) to milder myopathic (adult) forms. The extension of the mass screening program in Russian Federation allows to detect these diseases during the first weeks of life. The availability of effective therapy for mitochondrial fatty acid beta-oxidation disorders, especially during early diagnosis, enables timely stabilization of the patient's condition and prevention of severe complications. Awareness of pediatricians, neonatologists, neurologists, and cardiologists about such diseases is the urgent task of modern pediatrics.

Keywords: mitochondrial fatty acid beta-oxidation disorders, nonketotic hypoglycemia, carnitine imbalance, hyperammonemia

For citation: Zhurkova Natalia V., Vashakmadze Nato V., Surkov Andrey V., Smirnova Olga Ya., Sergienko Natalia V., Ovsyanik Natallia G., Selimzyanova Lilia R. Mitochondrial Fatty Acid Beta-Oxidation Disorders in Children: Literature Review. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2022;21(6S):522–528. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i6S.2503>

включающих в себя транспорт жирных кислот в митохондрии, их поэтапную деградацию до ацетил-КоА, который затем включается в процесс окислительного фосфорилирования [2]. Основным биохимическим проявлением большинства заболеваний данной группы является неклеточическая гипогликемия, которая возникает после длительного голодания [1, 2]. Неклеточическая гипогликемия, истощение энергетических ресурсов, накопление и токсическое действие жирных кислот вследствие недостаточности ферментов приводит к развитию клинической симптоматики по типу синдрома Рейе, кардиомиопатии, миопатических изменений, поражения печени [2].

В числе нарушений митохондриального бета-окисления жирных кислот выделяют 11 наследственных заболеваний (все — с аутосомно-рецессивным типом наследования), из них 4 связаны с недостаточностью ферментов, приводящих к нарушению обмена карнитина и транспорта жирных кислот, 7 — с недостаточностью ферментов, приводящих к нарушению митохондриального бета-окисления (табл. 1) [3, 4]. К данной группе заболеваний также относят недостаточность ацил-КоА дегидрогеназы 9 (недостаточность I комплекса дыхательной цепи митохондрий, тип 20) (ген ACAD9) и недостаточность митохондриальной короткоцепочечной еноил-КоА гидратазы (ген ECHS1) [5]. По тяжести и возрасту манифестации различают неонатальную, детскую (инфантильную) и позднюю (взрослую) формы заболеваний [2, 3].

Частота заболеваний данной группы варьирует от 1 : 20 000 (недостаточность среднецепочечной ацил-КоА дегидрогеназы) до 1 : 500 000 (недостаточность карнитин пальмитоилтрансферазы I) живых новорожденных [3]. В разных популяциях частота различных нарушений митохондриального бета-окисления также может значительно варьировать. Например, в Северной Европе частота недостаточности среднецепочечной ацил-КоА дегидрогеназы составляет 1 : 20 000 живых новорожденных [3].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинические проявления нарушений митохондриального бета-окисления жирных кислот часто развиваются и усиливаются при продолжительной и/или интенсивной физической нагрузке, интеркуррентных инфекциях и голодании, приводящих к усилению катаболизма длинноцепочечных жирных кислот [1, 6]. Наиболее частыми клиническими проявлениями при неонатальных и инфантильных формах заболеваний данной группы являются [1–3]:

• метаболические кризы, проявляющиеся приступами вялости, слабости, сонливости, дыхательной недостаточности, вплоть до развития комы, рвота, судорожный синдром (проявления энцефалопатии);

- гепатомегалия;
- диффузная мышечная гипотония, мышечная слабость.

Миалгия и рабдомиолиз характерны для недостаточности карнитин пальмитоилтрансферазы II, карнитин-ацилкарнитин транслоказы, очень длинноцепочечной ацил-КоА дегидрогеназы, митохондриального трифункционального белка, длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА дегидрогеназы, глутаровой ацидемии, тип II [7].

Периферическая полинейропатия диагностируется при недостаточности митохондриального трифункционального белка и недостаточности длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА дегидрогеназы [1, 8].

Кардиомиопатия выявляется у пациентов с первичной недостаточностью карнитина, недостаточностью карнитин пальмитоилтрансферазы II, недостаточностью карнитин-ацилкарнитин транслоказы, недостаточностью очень длинноцепочечной ацил-КоА дегидрогеназы, недостаточностью митохондриального трифункционального белка, длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА дегидрогеназы, карнитин пальмитоилтрансферазы I, глутаровой ацидемии, тип II [9, 10].

Нарушения ритма сердца наиболее часто диагностируют при недостаточности карнитин пальмитоилтрансферазы II, недостаточности карнитин-ацилкарнитин транслоказы, недостаточности очень длинноцепочечной ацил-КоА дегидрогеназы, недостаточности митохондриального трифункционального белка, недостаточности длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА дегидрогеназы, недостаточности среднецепочечной ацил-КоА дегидрогеназы, глутаровой ацидемии, тип II [9, 11].

Лицевые дисморфии выявляются у детей с недостаточностью карнитин пальмитоилтрансферазы II и глутаровой ацидемии, тип II [12].

Нефромегалия и поражение почек характерны для недостаточности карнитин пальмитоилтрансферазы I, недостаточности карнитин пальмитоилтрансферазы II, глутаровой

Таблица 1. Заболевания группы нарушений митохондриального бета-окисления жирных кислот [3–5]

Table 1. Diseases from the group of mitochondrial fatty acid beta-oxidation disorders [3–5]

Заболевание	Код OMIM	Ген
Нарушения обмена карнитина		
Первичная недостаточность карнитина	212140	SLC22A5
Недостаточность карнитин пальмитоилтрансферазы I	255120	CPT1A
Недостаточность карнитин-ацилкарнитин транслоказы	212138	SLC25A20
Недостаточность карнитин пальмитоилтрансферазы II	255110, 608836, 600649	CPT2
Нарушения митохондриального бета-окисления жирных кислот		
Недостаточность короткоцепочечной ацил-КоА дегидрогеназы	201470	ACADS
Недостаточность среднецепочечной ацил-КоА дегидрогеназы	201450	ACADM
Недостаточность очень длинноцепочечной ацил-КоА дегидрогеназы	201475	ACADVL
Недостаточность короткоцепочечной 3-гидроксиацил-КоА дегидрогеназы	231530	SCHAD
Недостаточность длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА дегидрогеназы	609016	HADHA
Недостаточность митохондриального трифункционального белка	609015	HADHA
Глутаровая ацидемия, тип II (множественная недостаточность ацил-КоА дегидрогеназ)	231680	ETFB, ETFA, ETFDH

ацидемии, тип II [13]. Кроме того, при недостаточности карнитин пальмитоилтрансферазы II и глutarовой ацидемии, тип II, могут быть обнаружены *кисты в почках* [10].

Пигментный ретинит диагностируется у пациентов с недостаточностью митохондриального трифункционального белка и длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА дегидрогеназы [3, 10].

При глutarовой ацидемии, тип II, возможно появление неприятного запаха от мочи пациента (запах потных ног) [3, 10].

При сборе семейного анамнеза необходимо учитывать, что у матерей детей с недостаточностью митохондриального трифункционального белка, недостаточностью длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА дегидрогеназы, недостаточностью карнитин пальмитоилтрансферазы I часто развивается *HELLP-синдром* — осложнение беременности, протекающее с рвотой, нарушением функции печени, гепатомегалией, цитоллизом, гипербилирубинемией [14].

Миопатические (взрослые) формы нарушения митохондриального бета-окисления жирных кислот обычно манифестируют на 2–3-м десятилетии жизни (в подростковом и взрослом возрасте) непереносимостью физических нагрузок, приступами мышечной слабости, миалгии, рабдомиолиза, миоглобинурии (появление мочи темного цвета) на фоне выраженных физических нагрузок, интеркуррентных инфекций или голодания [15, 16]. Во время приступов происходит значительное увеличение активности креатинфосфокиназы (КФК), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) в крови [15, 16]. У части пациентов описаны нарушения ритма сердца, кардиомиопатия. У 25% больных описано развитие почечной недостаточности вследствие миоглобинурии [16].

При сборе семейного анамнеза при подозрении на заболевания из группы нарушений митохондриального бета-окисления жирных кислот необходимо обратить внимание на наличие в семье случаев внезапной смерти младенца, родственников со сходными клиническими проявлениями, наличие в семье кровнородственного, отягощенного акушерского анамнеза — *HELLP-синдром* у матери пробанда [1].

ДИАГНОСТИКА

При подозрении на заболевание из группы нарушений митохондриального бета-окисления жирных кислот необходимо в кратчайшие сроки провести определение концентрации содержания глюкозы, аммония, лактата, КФК, общего белка, белковых фракций, альбумина, С-реактивного белка, общего билирубина и его фракций, холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой и высокой плотности, щелочной фосфатазы, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, АЛТ, АСТ, гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ), ЛДГ, кальция общего и ионизированного, натрия, калия, неорганического фосфора, железа, ферритина, магния, хлора, инсулина, показателей кислотно-основного равновесия для оценки риска метаболической декомпенсации, функции печени, почек, кальциево-фосфорного обмена [17, 18]. На нарушение митохондриального бета-окисления жирных кислот указывает обнаружение неклеточной гипогликемии, гипераммониемии, лактатацидоза, повышение активности АЛТ, АСТ, ЛДГ, КФК; особенно выраженные изменения выявляются при метаболическом кризе [8, 17].

Всем пациентам проводится определение спектра аминокислот и ацилкарнитинов в высушенных пятнах

крови методом tandemной масс-спектрометрии (ТМС) и спектра органических кислот мочи методом газовой хроматографии [18]. В моче пациентов, особенно с миопатическими формами, выявляется миоглобинурия [7]. Изменения профиля ацилкарнитинов крови и органических кислот мочи при различных нарушениях митохондриального бета-окисления представлены в табл. 2 [18].

Для точной верификации диагноза пациентам проводится молекулярно-генетическое исследование для обнаружения патогенных нуклеотидных вариантов, структурных перестроек и вариаций числа копий соответствующих генов (см. табл. 1) [18].

Изменения спектра ацилкарнитинов органических кислот крови и органических кислот мочи, приведенные выше, помогут провести дифференциальную диагностику в данной группе заболеваний, предположить наличие у пациента определенного заболевания, провести диагностику и назначить необходимую терапию, отправив пациента на молекулярно-генетическое обследование. Резкое снижение уровня свободного карнитина (C0) может говорить о том, что у ребенка первичная недостаточность карнитина. Повышение уровней среднецепочечных ацилкарнитинов выявляется у пациентов при недостаточности среднецепочечной ацил-КоА дегидрогеназы (C8, C10, C10:1), длинноцепочечных ацилкарнитинов и ненасыщенных длинноцепочечных ацилкарнитинов (C14, C14:1, C16:1) — при недостаточности очень длинноцепочечной ацил-КоА дегидрогеназы, длинноцепочечных ацилкарнитинов, содержащих гидроксильную группу (C16:1-OH, C16-OH, C18:1-OH, C18-OH), — при недостаточности длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА дегидрогеназы. При глutarовой ацидемии, тип II, наблюдается повышение ацилкарнитинов C4–C18 в крови, глutarовой кислоты и дикарбоновых кислот (C5–C10) — в моче. Следует помнить, что при выявлении спектра ацилкарнитинов, характерного для глutarовой ацидемии, тип II, необходимо провести дифференциальную диагностику с нарушениями метаболизма рибофлавина [18].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальная диагностика для неонатальных и инфантильных форм нарушений митохондриального бета-окисления жирных кислот и обмена карнитина проводится с заболеваниями из группы аминокислородпатий, органических ацидурий, болезней дыхательной цепи митохондрий, врожденными нарушениями гликозилирования, пероксисомными заболеваниями, болезнями накопления гликогена, наследственными нарушениями обмена галактозы и фруктозы, кардиомиопатиями, внутриутробными инфекциями, гепатитами различной этиологии, гипоксическим поражением центральной нервной системы [1, 3, 11].

При миопатических (взрослых) формах дифференциальная диагностика проводится с мышечными формами болезней накопления гликогена, болезнью Помпе, структурными миопатиями, мышечными дистрофиями, болезнями дыхательной цепи митохондрий [15, 16].

Отдельную группу заболеваний, с которыми проводится дифференциальная диагностика, составляют вторичные нарушения митохондриального бета-окисления жирных кислот, которые сходны по клиническим проявлениям и биохимическим изменениям с глutarовой ацидезией, тип II: недостаточность переносчика рибофлавина (синдром Брауна – Виалетто – Ван Лаэра) [19], недостаточность флавинадениндинуклеотидсинтетазы и недо-

Таблица 2. Профиль ацилкарнитинов крови и органических кислот мочи при различных нарушениях митохондриального бета-окисления жирных кислот

Table 2. Blood acylcarnitines and urine organic acids profile at various mitochondrial fatty acid beta-oxidation disorders

Заболевание	Лабораторные исследования	
	Кровь	Моча
Нарушения обмена карнитина		
Первичная недостаточность карнитина	Резкое снижение концентрации C0, снижение C0 < 10, суммарные ацилкарнитины < 5	Умеренное повышение концентрации дикарбоновых кислот
Недостаточность карнитин пальмитоилтрансферазы I	Повышение концентрации C0 и соотношения C0 / (C16 + C18)	Концентрация дикарбоновых кислот в пределах референсных значений
Недостаточность карнитин-ацилкарнитин транслоказы	Снижение концентрации C0, повышение — C16, C16:1, C18, C18:1 и соотношения (C16 + C18:1) / C2	Повышение концентрации дикарбоновых кислот (редко)
Недостаточность карнитин пальмитоилтрансферазы II	Снижение концентрации C0, повышение — C16, C16:1, C18, C18:1 и соотношения (C16 + C18:1) / C2	Повышение концентрации дикарбоновых кислот (редко)
Нарушения митохондриального бета-окисления жирных кислот		
Недостаточность короткоцепочечной ацил-КоА дегидрогеназы	Повышение концентрации C4	Повышение концентрации этилмалоновой кислоты
Недостаточность среднецепочечной ацил-КоА дегидрогеназы	Повышение концентрации C8, C10, C10:1	Повышение концентрации C6–C10 дикарбоновых кислот, суберилглицина, гексаноилглицина
Недостаточность очень длинноцепочечной ацил-КоА дегидрогеназы	Повышение концентрации C12:1, C14, C14:1, C16, C16:1	Повышение концентрации C6–C14 дикарбоновых кислот
Недостаточность короткоцепочечной 3-гидроксиацил-КоА дегидрогеназы	Повышение концентрации C4-OH	Повышение концентрации 3-гидроксиглутаровой кислоты
Недостаточность длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА дегидрогеназы	Повышение концентрации C16:1-OH, C16-OH, C18:1-OH, C18-OH	Повышение концентрации C6–C14 дикарбоновых кислот
Недостаточность митохондриального трифункционального белка	Повышение концентрации C16:1-OH, C16-OH, C18:1-OH, C18-OH	Повышение концентрации C6–C14 дикарбоновых кислот
Глутаровая ацидемия, тип II (множественная недостаточность ацил-КоА дегидрогеназ)	Повышение концентрации C4–C18	Повышение концентрации C5–C10 дикарбоновых кислот, молочной кислоты, глутаровой кислоты, этилмалоновой кислоты

статочность митохондриального переносчика фолиевой кислоты [8, 10].

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ

Подходы к терапии пациентов с нарушениями митохондриального бета-окисления жирных кислот имеют ряд общих моментов, а также варьируют в зависимости от нозологической формы. Далее представлены лечебные принципы в целом и некоторые особенности, обусловленные конкретным метаболическим дефектом.

Лечение пациентов с нарушениями митохондриального бета-окисления жирных кислот и обмена карнитина основывается на коррекции питания, предупреждении гипогликемических состояний и нормализации обмена жирных кислот в клетках в зависимости от диагностированного заболевания [18, 20]. В частности, следует избегать длительного голодания (у новорожденных максимальный перерыв между кормлениями должен составлять в течение суток 3 ч, у детей первого года жизни — 4 ч (как днем, так и ночью), у детей старше 1 года — 4 ч в дневное время и 10–12 ч в ночное время при стабильном состоянии ребенка, вне периода криза) [18]. Кроме того, следует обеспечить высокое содержание углеводов в пище при первых признаках любого метаболического стресса (интеркуррентные заболевания, длительное голодание, поднаркозные исследования, оперативные вмешательства): при зондовом питании — непрерывное энтеральное питание или повторное введение питатель-

ного раствора, напитки с 20–25% раствором декстрозы или кукурузного крахмала (дети старше 2 лет), а затем их равномерное распределение в течение суток; в случае ухудшения состояния показана госпитализация пациента [18, 20]. В зависимости от заболевания во время кризов требуется исключить потребление жиров на период 24–36 ч [18, 20], особенности терапии для каждой нозологической единицы представлены в клинических рекомендациях. При недостаточности очень длинноцепочечной ацил-КоА дегидрогеназы и недостаточности длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА дегидрогеназы полностью исключается потребление жиров на период на 24–48 ч с последующим введением минимального количества среднецепочечных жиров при сохранении калорийности не менее 100–115 ккал/кг. Назначение карнитина показано при первичной недостаточности карнитина [18]. Препараты карнитина не рекомендуются назначать при недостаточности длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА дегидрогеназы и недостаточности митохондриального трифункционального белка [20].

При миоглобинурии показаны исследование функции почек и консультация нефролога для определения тактики назначения терапии, при необходимости — интенсивная терапия [21].

При возникновении у взрослого пациента с недостаточностью карнитин пальмитоилтрансферазы I и карнитин пальмитоилтрансферазы II приступа, сопровождающегося миоглобинурией, рекомендуется внутривенное

введение гипотонического раствора натрия хлорида и натрия в 5% растворе декстрозы, с добавлением маннитола. Если данное лечение оказывается неэффективным, применяется гемодиализ.

Для пациентов с нарушениями бета-окисления жирных кислот в зависимости от заболевания применяется специализированное питание, которое различается по составу [18, 21]. Пациентам с недостаточностью очень длинноцепочечной ацил-КоА дегидрогеназы, недостаточностью длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА дегидрогеназы, недостаточностью митохондриального трифункционального белка рекомендуется использовать 50% эмульсию среднецепочечных триглицеридов [18]. Использование эмульсий с высоким содержанием среднецепочечных триглицеридов не рекомендовано при недостаточности среднецепочечной ацил-КоА дегидрогеназы, глутаровой ацидемии, тип II [18]. Пациентам с недостаточностью среднецепочечной ацил-КоА дегидрогеназы рекомендовано строгое соблюдение указанных выше

Таблица 3. Специализированные смеси, содержащие среднецепочечные триглицериды

Table 3. Specialized formulas with medium chain triglycerides

Название смеси
Смеси для недоношенных детей
Similac Special Care
Similac Neosure
Нутрилон Пре 0
Нутрилон Пре 1
Полуэлементные смеси на основе глубокого гидролиза белка коровьего молока
Симилак Алиментум
Нутрилон Пепти Гастро
Альфаре
Нутрилак Премиум Пептиды МСТ
Пептамен Джуниор
Элементные смеси на основе аминокислот
Неокейт LCP
Неокейт Джуниор (1–10 лет)
Нутрилон аминокислоты Syneo
Альфаре Амино
Симилак EleCare
МСТ-содержащие метаболические смеси при нарушениях обмена длинноцепочечных жирных кислот
Моноген (детский)
Portagen (детский)
Enfaport (детский)
МСТ Procal (педиатрический)
Модульные продукты
МСТ oil 100%
МСТ oil 77%
Ликвиджен эмульсия МСТ oil

Примечание. МСТ (medium chain triglycerides) — среднецепочечные триглицериды.

Note. МСТ (MCT) — medium chain triglycerides.

интервалов между кормлениями для предотвращения развития гипогликемических состояний [18].

В России зарегистрированы смеси для диетического питания с пониженным содержанием длинноцепочечных триглицеридов и высоким содержанием среднецепочечных триглицеридов [18]: «Моноген» (Monogen, Milupa GmbH, Германия) — специализированный продукт диетического лечебного питания для детей с рождения и взрослых при дефектах окисления длинноцепочечных жирных кислот, хилотораксе и лимфангиэктазии, а также «Ликвиджен» (SHS International Ltd., Великобритания) — специализированный продукт детского диетического (лечебного) питания, высококалорийная эмульсия среднецепочечных триглицеридов, которая применяется у детей в возрасте старше 1 года. Среднецепочечные триглицериды также содержатся в ряде специализированных смесей (табл. 3).

Примером успешной терапии служит клинический случай российской пациентки, описанный нами ранее [22]. Диагноз «недостаточность длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА дегидрогеназы» был установлен на основании данных анамнеза беременности матери (с 37-й нед — слабость, озноб, ахоличный разжиженный стул, желтушность кожных покровов), клинической картины пациентки (мышечная гипотония, гепатомегалия, гипертрофическая кардиомиопатия, выраженный жировой гепатоз, гипогликемия, синдром цитолиза и холестаза, гипертриглицеридемия, лактатацидоз), данных ТМС ацилкарнитинов органических кислот крови (выраженное увеличение концентраций длинноцепочечных жирных кислот C12, C14:1, C14-ОН, C16:1, C16-ОН, C16:1-ОН, C18-ОН, C18:1-ОН) и молекулярно-генетического исследования (патогенный нуклеотидный вариант c.1528G>C (p.E510Q) в гомозиготном состоянии в гене *HADHA*) [22]. Сразу после установления диагноза ребенку была начата диетотерапия с резким ограничением длинноцепочечных жирных кислот, дотацией среднецепочечных триглицеридов. Состав рациона: белок — 2,9 г/кг, энергия — 115 ккал/кг. Расчет рациона ребенка: потребность в белке — 17,4 г/сут; смесь «Моноген» — 8 кормлений по 120 мл = 473 ккал; высокоэнергетическая эмульсия среднецепочечных триглицеридов — по 3–4 мл в кормление; каша — 15 г сухого порошка на 100 мл воды, овощное пюре (без масла) — до 120 г, фруктовое пюре — до 40 мл 2 раза, мясное пюре (из мяса курицы или индейки) — до 50–70 г, творог обезжиренный — до 50–70 г. Кормление осуществляли каждые 3 ч [22]. Помимо диетотерапии, пациентка получала гепатопротекторную терапию, кардиотропную терапию. Выписана на 12-е сут в стабильном состоянии с рекомендациями продолжить вышеуказанную терапию.

При повторной госпитализации пациентки через 6 мес отмечена положительная динамика: ребенок вырос на 11 см, прибавил в весе 3,5 кг, мышечный тонус физиологический. По данным эхокардиографического исследования — повышенная эхогенность миокарда левого желудочка, миокард незначительно утолщен. По данным компьютерной томографии органов брюшной полости — выраженная положительная динамика с уменьшением размеров печени и нормализацией ее денситометрических показателей (от +60 до +73 HU (единицы Хаунсфилда)).

Исходы

Неблагоприятным исходом нарушений митохондриального бета-окисления жирных кислот является синдром внезапной смерти младенца. Синдром развивается в результате метаболической декомпенсации

в неонатальном периоде или на первом году жизни. Он описан при первичной недостаточности карнитина, недостаточности карнитин пальмитоилтрансферазы II, недостаточности карнитин-ацилкарнитин транслоказы, недостаточностью очень длинноцепочечной ацил-КоА дегидрогеназы, недостаточности митохондриального трифункционального белка, недостаточности длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА дегидрогеназы, глутаровой ацидемии, тип II, недостаточности среднецепочечной ацил-КоА дегидрогеназы [10].

Одно из самых часто встречающихся заболеваний группы нарушений митохондриального бета-окисления жирных кислот, при котором описан синдром внезапной смерти младенца, — недостаточность среднецепочечной ацил-КоА дегидрогеназы. Тяжелая форма заболевания манифестирует в неонатальном возрасте и заканчивается летально примерно в 5% случаев [10, 11]. В исследовании, проведенном в Университетской клинике города Гейдельберга (Германия), синдром внезапной смерти зафиксирован у 6 пациентов с недостаточностью среднецепочечной ацил-КоА дегидрогеназы, у одного из которых (девочка) диагноз был предположен через 3 года после летального исхода в связи с рождением сибса (мальчик). У последнего по результатам скрининга был установлен диагноз «недостаточность среднецепочечной ацил-КоА дегидрогеназы» [11]. Все 6 пациентов родились на 39–41-й нед гестации с массой тела при рождении 2520–3820 г. В 4 случаях отмечалось вялое сосание, в 2 из которых была выявлена метаболическая декомпенсация и внезапная смерть в родильных домах, состояние 2 других ухудшилось дома. У всех пациентов были обнаружены выраженная гипогликемия и значительно повышенная концентрация октаноилкарнитина (C8). При молекулярно-генетическом исследовании выявлен патогенный нуклеотидный вариант с.985A>G в гомозиготном состоянии в гене ACADM [11]. Определение концентрации глюкозы крови у новорожденных, у которых имеются трудности с кормлением (вялое сосание, потеря массы тела), поможет выявить гипогликемию и предотвратить развитие метаболической декомпенсации до получения результатов скрининга на наследственные болезни обмена веществ [11].

ПРОФИЛАКТИКА

Пациентам с установленным диагнозом наследственного заболевания из группы нарушений митохондриального бета-окисления жирных кислот и нарушений обмена карнитина и их семьям необходимо медико-генетическое консультирование с целью планирования последующих деторождений [3, 18]. Также следует отметить, что с 2023 г. в России будет проводиться программа расширенного неонатального скрининга на наличие наследственных и врожденных заболеваний у новорожденных детей [23]. Данная программа направлена на раннее выявление и своевременное назначение терапии детям с редкими наследственными заболеваниями [23]. В перечень заболеваний включены нарушения митохондриального бета-окисления жирных кислот [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Расширение программы неонатального скрининга позволяет выявлять наследственные нарушения мито-

хондриального бета-окисления жирных кислот и нарушения обмена карнитина уже в первые недели жизни. Своевременно назначенная терапия, включающая в себя предотвращение развития гипогликемических состояний, сокращение периодов голодания, назначение необходимой диетотерапии и специализированного питания, коррекцию гипераммониемии и лактатацидоза, оказание необходимой помощи во время метаболических кризов поможет предотвратить развитие жизнеугрожающих состояний, и в частности синдрома внезапной смерти младенца.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

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

А.Н. Сурков — чтение лекций для компаний «ПитиСи Терапьютикс», ООО «Свикс Биофарма», АО «Валента Фарм», АО «Отисифарм».

Л.Р. Селимзянова — чтение лекций для компаний «АстраЗенека», «Бионорика».

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Natalia V. Zhurkova — lecturing for pharmaceutical companies Takeda, Sanofi, Biomarin, Nanolek, Nutricia.

Nato D. Vashakmadze — lecturing for pharmaceutical companies Takeda, Sanofi, Biomarin, Nanolek, Chiesi.

Andrey V. Surkov — lecturing for pharmaceutical companies PTC Therapeutics, ООО Swixx BioPharma, Valenta Pharmaceuticals, OTCPharm.

Lilia R. Selimzyanova — lecturing for pharmaceutical companies AstraZeneca, Bionorica.

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

ORCID

Н.В. Журкова

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

Н.Д. Вашакмадзе

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

А.Н. Сурков

<https://orcid.org/0000-0002-3697-4283>

О.Я. Смирнова

<https://orcid.org/0000-0002-3720-8046>

Н.С. Сергиенко

<https://orcid.org/0000-0002-5036-8407>

Н.Г. Овсяник

<https://orcid.org/0000-0002-7763-5085>

Л.Р. Селимзянова

<https://orcid.org/0000-0002-3678-7939>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Goetzman ES. Advances in the Understanding and Treatment of Mitochondrial Fatty Acid Oxidation Disorders. *Curr Genet Med Rep.* 2017;5(3):132–142. doi: <https://doi.org/10.1007/s40142-017-0125-6>
2. Vishwanath VA. Fatty Acid Beta-Oxidation Disorders: A Brief Review. *Ann Neurosci.* 2016;23(1):51–55. doi: <https://doi.org/10.1159/000443556>
3. Merritt JL 2nd, Norris M, Kanungo S. Fatty acid oxidation disorders. *Ann Transl Med.* 2018;6(24):473. doi: <https://doi.org/10.21037/atm.2018.10.57>
4. Ambrose A, Sheehan M, Bahl S, et al. Outcomes of mitochondrial long chain fatty acid oxidation and carnitine defects from a single center metabolic genetics clinic. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):360. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02512-5>
5. Kennedy S, Potter BK, Wilson K, et al. The first three years of screening for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MCADD) by newborn screening Ontario. *BMC Pediatr.* 2010;10:82. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2431-10-82>
6. Houten SM, Violante S, Ventura FV, Wanders RJA. The biochemistry and physiology of mitochondrial fatty acid beta-oxidation and its genetic disorders. *Annu Rev Physiol.* 2016;78:23–44. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021115-105045>
7. Gharbawy E, Vockley A. Inborn Errors of Metabolism with Myopathy: Defects of Fatty Acid Oxidation and the Carnitine Shuttle System. *Pediatr Clin North Am.* 2018;65(2):317–335. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2017.11.006>
8. Knottnerus SJG, Bleeker JC, Wüst RCI, et al. Disorders of mitochondrial long-chain fatty acid oxidation and the carnitine shuttle. *Rev Endocr Metab Disord.* 2018;19(1):93–106. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-018-9448-1>
9. Smith E, Fernandez C, Melander O, Ottosson F. Altered Acylcarnitine Metabolism Is Associated With an Increased Risk of Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(21):e016737. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.016737>
10. Wanders RJA, Visser G, Ferdinandusse S, et al. Mitochondrial Fatty Acid Oxidation Disorders: Laboratory Diagnosis, Pathogenesis, and the Complicated Route to Treatment. *J Lipid Atheroscl.* 2020;9(3):313–333. doi: <https://doi.org/10.12997/jla.2020.9.3.313>
11. Mütze U, Nennstiel U, Odenwald B, et al. Sudden neonatal death in individuals with medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency: limit of newborn screening. *Eur J Pediatr.* 2022;181(6):2415–2422. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-022-04421-y>
12. De Pasquale L, Meo P, Fulia F, et al. A fatal case of neonatal onset multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency caused by novel mutation of ETFDH gene: case report. *Ital J Pediatr.* 2022;48(1):164. doi: <https://doi.org/10.1186/s13052-022-01356-w>
13. Gjorgjievski N, Dzekova-Vidimliski P, Petronijevic Z, et al. Carnitine Palmitoyltransferase II Deficiency (CPT II) Followed By Rhabdomyolysis and Acute Kidney Injury. *Open Access Maced J Med Sci.* 2018;6(4):666–668. doi: <https://doi.org/10.3889/oamjms.2018.158>
14. Ramanathan R, Ibdah JA. Mitochondrial Dysfunction and Acute Fatty Liver of Pregnancy. *Int J Mol Sci.* 2022;23(7):3595. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23073595>
15. Ivin N, Della Torre V, Sanders F, Youngman M. Rhabdomyolysis caused by carnitine palmitoyltransferase 2 deficiency: A case report and systematic review of the literature. *Intensive Care Soc.* 2020;21(2):165–173. doi: <https://doi.org/10.1177/1751143719889766>
16. El-Gharbawy A, Vockley J. Inborn Errors of Metabolism with Myopathy: Defects of Fatty Acid Oxidation and the Carnitine Shuttle System. *Pediatr Clin North Am.* 2018;65(2):317–335. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2017.11.006>
17. Lund AM, Skovby F, Vestergaard H, et al. Clinical and biochemical monitoring of patients with fatty acid oxidation disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(5):495–500. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-009-9000-2>
18. Нарушения митохондриального β -окисления жирных кислот: клинические рекомендации. Минздрав России; 2021. [Narusleniya mitokhondrial'nogo β -okisleniya zhirnykh kislot: Clinical guidelines. Ministry of Health of Russian Federation; 2021. (In Russ).] Доступно по: https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/KP%20HOЖK_финал_.pdf. Ссылка активна на 25.12.2022.
19. Bosch AM, Abeling NG, Ijlst L, et al. Brown-Vialetto-Van Laere and Fazio Londe syndrome is associated with a riboflavin transporter defect mimicking mild MADD: a new inborn error of metabolism with potential treatment. *J Inherit Metab Dis.* 2011;34(1):159–164. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-010-9242-z>
20. *Nutrition Management of Inherited Metabolic Diseases.* Bernstein LE, Rohr F, Helm JR, eds. Springer; 2015. doi: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-14621>
21. Aldubayan SH, Rodan LH, Berry GT, Levy HL. Acute Illness Protocol for Fatty Acid Oxidation and Carnitine Disorders. *Pediatr Emerg Care.* 2017;33(4):296–301. doi: <http://doi.org/10.1097/PEC.0000000000001093>
22. Кулебина Е.А., Сурков А.Н., Потапов А.С. и др. Диагностика и лечение дефицита 3-гидроксиацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с длинной углеводной цепью у ребенка 8 месяцев // *Российский педиатрический журнал.* — 2020. — Т. 23. — № 4. — С. 274–279. — doi: <http://doi.org/10.18821/1560-9561-2020-23-4-274-279> [Kulebina EA, Surkov AN, Potapov AS, et al. Diagnosis and treatment of the long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency (LCHAD) in a 8 months old infant. *Rossiyskiy Pediatricheskii Zhurnal = Russian Pediatric Journal.* 2020;23(4):274–279. (In Russ). doi: <http://doi.org/10.18821/1560-9561-2020-23-4-274-279>]
23. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 274н от 21 апреля 2022 г. «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и/или наследственными заболеваниями». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation № 274n dated April 21, 2022 “Ob utverzhdenii poryadka okazaniya meditsinskoi pomoshchi patsientam s vrozhdannymi i/ili nasledstvennymi zabolevaniyami”. (In Russ).] Доступно по: <https://rg.ru/documents/2022/07/14/minzdrav-prikaz274-site-dok.html>. Ссылка активна на 25.12.2022.

Н.Д. Вашакмадзе^{1, 2}, Н.В. Журкова^{1, 3}, Л.К. Михайлова¹, О.Я. Смирнова¹, Г.В. Ревуненков¹¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация² РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация³ МГНЦ им. Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация

Клиническая характеристика пациента с мукополисахаридозом, тип IVA (синдромом Моркио)

Контактная информация:

Вашакмадзе Нато Джумберовна, доктор медицинских наук, заведующая отделом орфанных болезней и профилактики инвалидирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, к. 1, тел.: +7 (499) 400-47-33, e-mail: nato-nato@yandex.ru

Статья поступила: 07.12.2022, принята к печати: 16.12.2022

Мукополисахаридоз (МПС), тип IVA (синдром Моркио) — наследственная лизосомная болезнь накопления, вызванная дефицитом N-ацетилглюкозамин-6-сульфатной сульфатазы. Дефицит этого фермента приводит к накоплению специфических гликозаминогликанов — кератансульфата и хондроитин-6-сульфата — преимущественно в костной и хрящевой ткани, а также в сердечно-сосудистой и дыхательной системах, зрительном анализаторе. При рождении пациенты с МПС IVA выглядят здоровыми, однако уже с первых лет жизни появляются характерные деформации позвоночника (кифосколиоз), килевидная грудная клетка, разболтанность запястий со снижением мышечной силы и утратой мелкой моторики, вальгусная деформация нижних конечностей. Обнаруживаются патологические изменения кардиоваскулярной и дыхательной систем, зрительного и слухового анализаторов. Ранняя диагностика заболевания необходима для своевременного начала ферментной заместительной терапии. Однако редкость заболевания и гетерогенная клиническая картина затрудняют своевременную верификацию диагноза. В результате пациенты с МПС IVA часто становятся тяжелыми инвалидами уже в подростковом возрасте. Больные с тяжелой формой при отсутствии лечения умирают в возрасте до 30 лет от осложнений болезней дыхательной системы и/или поражения клапанного аппарата сердца и шейной миелопатии.

Ключевые слова: мукополисахаридоз IVA типа, синдром Моркио, ферментозаместительная терапия, лизосомная болезнь накопления, гликозаминогликаны, кератансульфат, N-ацетилглюкозамин-6-сульфатная сульфатаза, помутнение роговицы, короткая шея

Для цитирования: Вашакмадзе Н.Д., Журкова Н.В., Михайлова Л.К., Смирнова О.Я., Ревуненков Г.В. Клиническая характеристика пациента с мукополисахаридозом, тип IVA (синдромом Моркио). Вопросы современной педиатрии. 2022;21(6S):529–534. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i6S.2499>

529

Nato D. Vashakmadze^{1, 2}, Natalia V. Zhurkova^{1, 3}, Ludmila K. Mikhaylova¹, Volha Ya. Smirnova¹, Grigori V. Revunenkov¹

¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

Clinical Characteristics of a Patient with Mucopolysaccharidosis Type IVA (Morquio Syndrome)

Mucopolysaccharidosis (MPS) type IVA (Morquio syndrome) is a hereditary lysosomal storage disease caused by deficiency of N-acetylglucosamine-6-sulfate sulfatase. This enzyme deficiency leads to specific glycosaminoglycans (keratan sulfate and chondroitin-6-sulfate) accumulation mainly in the bone and cartilage tissues, as well as in the cardiovascular, respiratory systems, and visual systems. Patients with MPS IVA look healthy at birth, however, they develop typical spine deformities (kyphoscoliosis), pectus carinatum, wrists hypermobility with decreased muscle strength and loss of fine motor skills, valgus deformation of lower limbs during the first years of life. Pathological changes in cardiovascular and respiratory systems, visual and acoustic analyzers can be revealed. Early diagnosis of the disease is crucial for timely initiation of enzyme replacement therapy. Thus, low incidence of the disease and its heterogeneous clinical picture complicates diagnosis. Consequently, patients with MAS IVA often become severely disabled as early as adolescence. Patients with severe form and without treatment die before the age of 30 due to complications of respiratory system diseases, valvular heart apparatus involvement, and cervical myelopathy.

Keywords: mucopolysaccharidosis type IVA, Morquio syndrome, enzyme replacement therapy, lysosomal storage disease, glycosaminoglycans, keratan sulfate, N-acetylglucosamine-6-sulfate sulfatase, corneal opacity, short neck

For citation: Vashakmadze Nato D., Zhurkova Natalia V., Mikhaylova Ludmila K., Smirnova Volha Ya., Revunenkov Grigori V. Clinical Characteristics of a Patient with Mucopolysaccharidosis Type IVA (Morquio Syndrome). *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2022;21(6S):529–534. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i6S.2499>

ВВЕДЕНИЕ

Мукополисахаридоз (МПС), тип IVA (син.: спондилоэпифизарная дисплазия, хондроостеодистрофия, деформирующая остеохондродистрофия, Моркио – Брейлсфорда синдром, Моркио – Ульриха синдром, К-мукополисахаридоз, эксцентрохондроплазия, синдром Дугве – Мелхиора – Клаузена) относится к группе лизосомных болезней накопления и характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования. МПС IVA развивается вследствие изменений в гене *GALNS*. Ген картирован на хромосоме 16q24.3, содержит 14 экзонов и 13 интронов, кодирует 522 аминокислоты [1]. В настоящее время зарегистрировано более 360 патогенных вариантов гена *GALNS* [2, 3], которые в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии приводят к снижению активности N-ацетилглюкозамин-6-сульфатной сульфатазы. В результате в различных тканях накапливаются гликозаминогликаны хондроитин-6-сульфат и кератансульфат [4–6].

Впервые заболевание было описано в 1929 г. независимо друг от друга двумя врачами — английским доктором Дж.Ф. Брейлсфордом и уругвайским педиатром Л. Моркио [7, 8]. МПС IVA — крайне редкое заболевание, частота встречаемости от 1 на 640 000 живорожденных детей в Австралии до 1 на 76 000 живорожденных детей в Северной Ирландии [9, 10].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

При рождении внешние признаки заболевания отсутствуют, однако при тяжелой форме МПС IVA в неонатальном периоде с помощью рентгенологического исследования могут быть выявлены патологические изменения позвоночника [6]. При МПС IVA дети и взрослые имеют широкий спектр клинических проявлений различной степени тяжести и скорости прогрессирования. В отличие от других форм МПС, интеллектуальное развитие пациентов с МПС IVA не нарушено [11].

ФЕНОТИП

МПС IVA характеризуется низким ростом, треугольной формой и грубыми чертами лица, наличием прогнатии,

Рис. 1. Фотография грудной клетки мальчика А., возраст 7 лет, с МПС IVA

Fig. 1. Photo of the chest, boy A., 7 years old, MPS IVA



Примечание. Деформация грудной клетки, короткая шея.

Источник: Вашакмадзе Н.Д., 2018.

Note. Chest deformity, short neck.

Source: Vashakmadze N.D., 2018.

помутнения роговицы, макростомии, широких межзубных промежутков, сероватым цветом эмали зубов, короткой шеей, костными изменениями в виде ульнарной девиации кистей, укорочения предплечий, деформацией грудной клетки (рис. 1) и скелета (рис. 2), гипермобильностью в мелких суставах. В некоторых случаях внешний вид пациента не столь характерный [3, 4]. Определение корреляции между фенотипом и генотипом при МПС IVA остается сложной задачей из-за высокой генетической гетерогенности, вариабельности уровня кератансульфата и хондроитин-6-сульфата [2, 12].

Рис. 2. Рентгенография позвоночника девочки М., возраст 3 года, с МПС IVA

Fig. 2. Spine X-ray, girl M., 3 years old, MPS IVA



Примечание. S-образный груднопоясничный сколиоз 1–2-й степени. Лордоз поясничного отдела позвоночника.

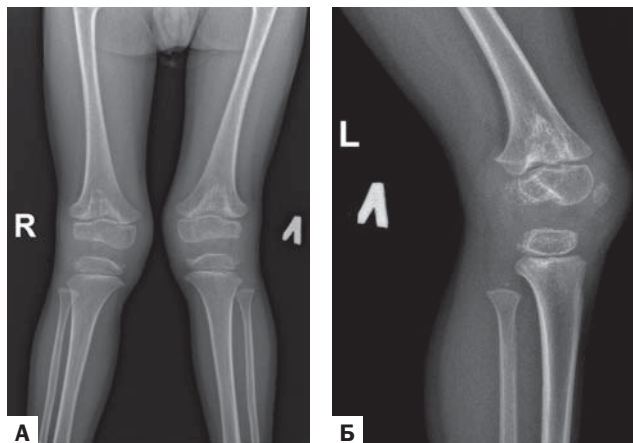
Деформация и уменьшение размеров тел позвонков. Высота межпозвоночных пространств неравномерная. Боковая проекция. Источник: Вашакмадзе Н.Д. и соавт., 2021.

Note. S-curve thoracolumbar scoliosis, grade 1-2. Lumbar spine hypolordosis. Deformation and decrease of vertebral bodies size. The disks spaces are uneven. Lateral view.

Source: Vashakmadze N.D. et al., 2021.

Рис. 3. Рентгенография коленных суставов мальчика П., возраст 5 лет, с МПС IVA

Fig. 3. Knee X-ray, boy P., 5 years old, MPS IVA



Примечание. А — прямая проекция; Б — боковая проекция. Метафизы бедренных, большеберцовых и малоберцовых костей деформированы, расширены, края заострены. Зоны роста разрыхлены в виде «языков пламени», уплотнены, контуры неровные, нечеткие, склерозированы. Эпифизы бедренных и большеберцовых костей деформированы, гипоплазированы, уплощены, контуры неровные, нечеткие, с умеренным субхондральным остеосклерозом. Суставные поверхности неровные, нечеткие.

Источник: Вашакмадзе Н.Д. и соавт., 2021.

Note. A — frontal view; Б — lateral view. Femur, tibia and fibula metaphyses are deformed, enlarged, edges are sharpened. Growth zones are changed in the form of “flame-like” lesions, compacted, boundaries are uneven, indistinct, sclerosed. Femoral and tibial epiphyses are deformed, hypoplastic, flattened, boundaries are uneven, indistinct, with moderate subchondral osteosclerosis. Articular surfaces uneven, indistinct.

Source: Vashakmadze N.D. et al., 2021.

Рис. 4. Верхние конечности мальчика Н., возраст 12 лет, с МПС IVA

Fig. 4. Upper limbs, boy N., 12 years old, MPS IVA



Примечание. Гипермобильность в кистях рук. Множественные деформации костно-суставного аппарата верхних конечностей.

Источник: Вашакмадзе Н.Д., 2018.

Note. Wrists hypermobility. Multiple deformities of osteoarticular apparatus of the upper limbs.

Source: Vashakmadze N.D., 2018.

ПАТОЛОГИЯ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

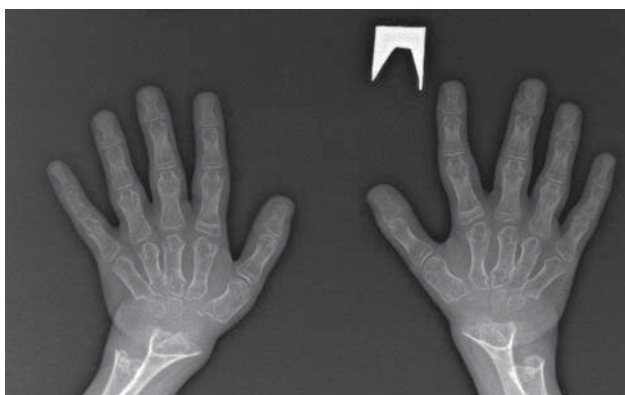
Изменения костно-суставного аппарата являются самыми распространенными симптомами МПС IVA независимо от тяжести течения заболевания. Кифосколиоз и килевидная деформация грудной клетки с вёслообразным расширением ребер являются наиболее частыми (у около 45% больных) клиническими проявлениями МПС IVA (см. рис. 2) [3, 13]. Эти изменения усугубляются с возрастом. У каждого второго пациента имеется задержка роста. Дети с МПС IVA растут примерно до 10 лет, часто отсутствует скачок роста во время пубертатного периода [14, 15].

Характерным клиническим проявлением МПС IVA является также прогрессирующая деформация нижних конечностей (рис. 3), которая нередко требует хирургической коррекции [16]. Вальгусная деформация ног развивается у 45% больных, нарушение походки — у почти 40% [3, 13]. Возможен подвывих/вывих бедра, а возникший в связи с этим болевой синдром уже в подростковом возрасте может приковать пациента к инвалидному креслу [17].

Характерным признаком МПС IVA является гипермобильность в голеностопных и лучезапястных суставах. При рентгенографии могут быть выявлены расширенные метафизы, сужение дистального отдела лучевой и локтевой кости. С возрастом становится заметным укорочение плечевых и пястных костей, фаланг пальцев [3] (см. рис. 3; рис. 4, 5). Кроме того, при рентгенографии могут быть обнаружены деформация тазобедренных суставов и нижних конечностей (рис. 6), расширение крыльев подвздошных костей, спондилоэпифизарная дисплазия [16, 18].

Рис. 5. Рентгенография кистей рук у мальчика Н., возраст 15 лет, с МПС IVA

Fig. 5. Hands X-ray, boy N., 15 years old, MPS IVA



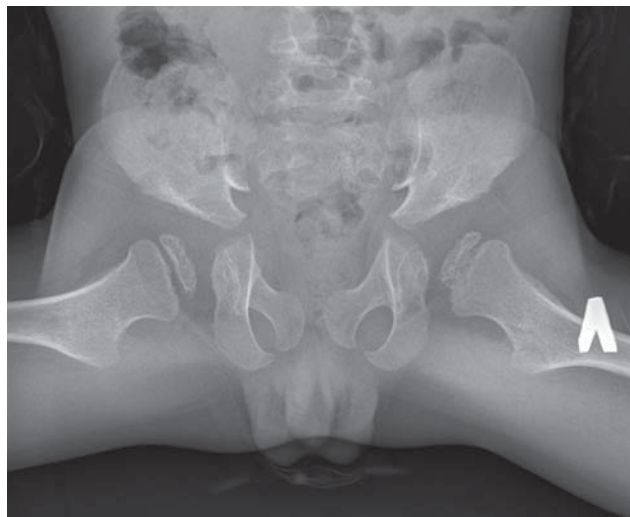
Примечание. Участки разрежения губчатого вещества (остеопороз). Эпифизы деформированы, уменьшены в размерах, края заострены. Деформация метаэпифизов. Диафизы деформированы и заострены. Отмечается деформация пястных костей и всех фаланг: укорочены, расширены, эпифизы пястных костей уплощены, контуры неровные. Костный возраст соответствует 13,2–13,5 годам, отстает от календарного на 2 года.

Источник: Вашакмадзе Н.Д. и соавт., 2021.

Note. Areas of osteoporosis. Epiphyses are deformed, reduced in size, edges are sharpened. Metaepiphysis deformation. Diaphyses are deformed and sharpened. Deformation of metacarpal bones and all phalanges is noted: shortened, enlarged, metacarpal bones epiphyses are flattened, boundaries are uneven. Bone age corresponds to 13.2–13.5 years, 2 years lag to calendar age.

Source: Vashakmadze N.D. et al., 2021.

Рис. 6. Цифровая рентгенография тазобедренных суставов мальчика П., возраст 5 лет, с МПС IVA
Fig. 6. Hip joints digital radiography, boy P., 5 years old, MPS IVA



Примечание. Рентгенологические признаки coxa valga. Вывихи тазобедренных суставов с двух сторон. Дисплазия тазобедренных суставов. Деформация головок бедренных костей. Прямая проекция.

Источник: Вашакмадзе Н.Д. и соавт., 2021.

Note. Radiographic findings of coxa valga. Hip dislocation on both sides. Hip dysplasia. Femoral head deformities. Frontal view.

Source: Vashakmadze N.D. et al., 2021.

ПАТОЛОГИЯ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Патология дыхательной системы является ведущей причиной заболеваемости и смертности среди пациентов с МПС IVA. С раннего возраста дети часто болеют респираторными инфекциями. Постепенно отложение гликозаминогликанов, особенности строения костей черепа, позвоночника, грудной клетки, небольшой рост приводят к сужению и извитости дыхательных путей, деформации трахеи, трахеобронхомаляции, рестриктивным изменениям. Пациент часто принимает вынужденное положение «принюхивания» при сгибании шеи и вероятном развитии окклюзии дыхательных путей [19, 20].

Грозным осложнением МПС IVA является синдром обструктивного апноэ сна. Структурные изменения трахеи в виде избыточной извилистости и непроходимости обусловлены низким ростом, короткой шеей и деформацией грудной клетки. Трахея непропорционально длинная в ограниченном пространстве, что влечет за собой ее извитость и сдавливание брахиоцефальной артерией [21]. Вместе с этим в трахее происходит накопление гликозаминогликанов, вызывающее сужение просвета трахеи и бронхов [21]. Все эти изменения провоцируют развитие обструкций нижних дыхательных путей, ночного апноэ, появление храпа. При тяжелом течении синдрома обструктивного апноэ сна развивается легочная гипертензия [19, 20, 22]. В этой связи необходимо осуществлять мониторинг проходимости трахеи, используя для визуализации сужения дыхательных путей компьютерную томографию сосудов, рентгенографию и магнитно-резонансную томографию [21]. В тяжелых случаях показано проведение трахеостомии для купирования обструкции дыхательных путей. Однако трахеостомичес-

кая трубка может препятствовать прохождению воздуха через гортань и трахею в легкие, в связи с чем пациент теряет способность общаться с помощью речи [21]. Описан успешный опыт реконструктивной операции на трахее у 10 пациентов с МПС IVA: брахиоцефальную артерию переместили вправо по восходящей аорте так, чтобы она располагалась параллельно трахее, а не пересекала ее, затем избыточная часть трахеи была удалена, а концы соединены. Во всех случаях отмечена положительная динамика показателей респираторного статуса и, как следствие, повседневной жизнедеятельности [21, 22].

ПАТОЛОГИЯ ОРГАНОВ ЗРЕНИЯ

У больных с МПС IVA развиваются диффузное помутнение роговицы и нарушение рефракции, в частности астигматизм, близорукость, дальнозоркость. У пациентов происходит снижение остроты зрения и нарушение световой чувствительности. Описаны случаи катаракты, глаукомы, ретинопатии, отека диска зрительного нерва [4, 6, 11].

ПАТОЛОГИЯ СЛУХА

У пациентов с МПС IVA снижение слуха чаще обусловлено рецидивирующими инфекциями дыхательных путей, повторными отитами, деформацией слуховых косточек. Развивается нейросенсорная или смешанная (кондуктивная и нейросенсорная) тугоухость [3, 4, 11].

ПАТОЛОГИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Одним из первых клинических проявлений патологии ЖКТ у пациентов с МПС IV являются пупочные, паховые, диафрагмальные грыжи, часто рецидивирующего течения. Может быть обнаружена гепатомегалия, реже — спленомегалия. Больные жалуются на желудочно-кишечные расстройства — запоры, диарею.

При осмотре обращают на себя внимание небольшие, широко расставленные зубы. Зубная эмаль истончена, форма зубов остроконечная. Встречаются разные аномалии развития молочных и постоянных зубов [4, 6, 11].

ПАТОЛОГИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

У пациентов с МПС IVA часто диагностируют компрессионную миелопатию шейного отдела позвоночника, которая приводит к слабости в конечностях, нарушению походки, неуклюжести в сочетании с нарушением мелкой моторики, появлению боли и потере чувствительности, дисфункции кишечника и мочевого пузыря, параличу и развитию спастического парапареза, в некоторых случаях — к летальному исходу [13, 23]. Наличие миелопатии требует наблюдения и в ряде случаев — оперативного вмешательства. Средняя продолжительность жизни пациентов с МПС IVA в отсутствие лечения компрессии шейного отдела спинного мозга и нестабильности шеи составляет 20–30 лет [19].

ПАТОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

У детей с МПС IVA может быть обнаружена патология клапанного аппарата сердца в легкой форме [3]. Помимо недостаточности или стеноза клапанов, для пациен-

тов характерны тахикардия, небольшой диаметр левого желудочка, артериальная гипертензия при перемене положения тела. Снижение эластичности стенки аорты приводит к ее дилатации, которая наблюдается примерно у 16% обследованных пациентов [24–26]. Наиболее часто поражение крупных сосудов диагностируют у пациентов с МПС IV и I типа [24–26].

ЛЕЧЕНИЕ

Для больных с МПС IVA в 2014 г. Управлением по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) и Европейским медицинским агентством (EMA) одобрена ферментная заместительная терапия элосульфазой альфа. Элосульфаза альфа — это рекомбинантная форма человеческой N ацетилгалактозамин-6 сульфатазы произведенной при помощи рекомбинантной ДНК технологии (Вимизим, BioMarin Pharmaceutical Inc., США). В Российской Федерации препарат элосульфаза альфа (Вимизайм) зарегистрирован 22.11.2018 (Вимизайм, BioMarin International, Ирландия). С 2021 года российские дети, страдающие МПС IVA, получают «Вимизайм» за счет средств Фонда «Круг добра». Клинические испытания показали, что элосульфаза альфа хорошо переносится и обеспечивает повышение выносливости, стабилизацию форсированной жизненной емкости легких, объема форсированного выдоха за 1 с и индекса массы левого желудочка сердца [27, 28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МПС IVA характеризуется тяжелой специфической системной дисплазией скелета, поражением сердечно-сосудистой и дыхательной систем, стенозом в шейном отделе позвоночника, угрожающими жизни. Все это требует ранней (уже в неонатальном периоде) диагностики заболевания для своевременного начала ферментной заместительной терапии. Ранняя диагностика МПС IVA позволяет добиться максимального эффекта лечения и предотвращения прогрессирования заболевания.

Для улучшения диагностики МПС IVA междисциплинарной группой экспертов в составе педиатров, генетиков и ортопедов 21 февраля 2020 г. на дискуссионной трибуне «Маршрутизация редкого пациента глазами генетика и педиатра» XXII Конгресса педиатров России был предложен ряд критериев. **Наличие 2 и более признаков из ниже перечисленных — показание для консультации генетика:** низкий рост/замедление темпов роста; диспропорциональное телосложение (укорочение туловища, короткая шея); вальгусная деформация нижних конечностей; деформация позвоночника/килевидная деформация грудной клетки; деформация кисти с гипермобильностью в мелких суставах; атипичная рентгенологическая картина дисплазии тазобедренных суставов; атипичное течение болезни Пертеса; формирование патологии клапанного аппарата сердца; грыжи; фенотипические изменения:

огрубление черт лица, большая голова с высоким лбом, короткая шея.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От законных представителей всех пациентов (матерей) получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию изображений детей в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания 20 февраля 2018 г. для рис. 1, 4, 20 июля 2021 г. для рис. 2, 3, 5, 6).

INFORMED CONSENT

Patients' legal representatives (mothers) had signed written informed voluntary consent on publication of images in medical journal, including electronic version (signed on 20.02.2018 for Fig. 1, 4, and 20.07.2021 for Fig. 2, 3, 5, 6).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Н.Д. Вашакмадзе — чтение лекций для компаний «Такеда», «Санофи», «АстраЗенека», «Нанолек», «Къези».

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

Л.К. Михайлова — чтение лекций для компании «Биомарин».

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Nato D. Vashakmadze — lecturing for pharmaceutical companies Takeda, Sanofi, AstraZeneca, Nanolek, Chiesi.

Natalia V. Zhurkova — lecturing for pharmaceutical companies Takeda, Sanofi, Nanolek.

Ludmila K. Mikhaylova — lecturing for pharmaceutical company Biomarin.

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.К. Михайлова

<https://orcid.org/0000-0002-3346-865X>

О.Я. Смирнова

<https://orcid.org/0000-0002-3720-8046>

Г.В. Ревуненков

<https://orcid.org/0000-0001-7834-213X>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Nakashima Y, Tomatsu S, Hori T, et al. Mucopolysaccharidosis IV A: Molecular cloning of the human N-acetylgalactosamine-6-sulfatase gene (GALNS) and analysis of the 5-flanking region. *Genomics*. 1994;20(1):99–104. doi: <https://doi.org/10.1006/geno.1994.1132>
2. Jezela-Stanek A, Różdżyńska-Świątkowska A, Kulpanovich A, et al. Novel data on growth phenotype and causative genotypes in 29 patients with Morquio (Morquio-Brailsford) syndrome from Central-Eastern Europe. *J Appl Genet*. 2019;60(2):163–174. doi: <https://doi.org/10.1007/s13353-019-00491-1>
3. Hendriksz CJ, Harmatz P, Beck M, et al. Review of clinical presentation and diagnosis of mucopolysaccharidosis IVA. *Mol Genet Metab*. 2013;110(1-2):54–64. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.04.002>
4. Hendriksz CJ, Berger KI, Giugliani R, et al. International guidelines for the management and treatment of Morquio A syndrome. *Am J Med Genet A*. 2015;167A(1):11–25. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36833>
5. Khan S, Alméciga-Díaz CJ, Sawamoto K, et al. Mucopolysaccharidosis IVA and glycosaminoglycans. *Mol Genet Metab*. 2017;120(1-2):78–95. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.11.007>
6. Sawamoto K, Alméciga-Díaz CJ, Mason RW, et al. Mucopolysaccharidosis type IVA: Clinical features, biochemistry, diagnosis, genetics, and treatment. In: *Mucopolysaccharidoses Update*. Tomatsu S, Lavery C, Giugliani R, eds. New York, NY: Nova Science Publishers; 2018. pp. 235–272.
7. Brailsford JF. Chondro-osteo-dystrophy, roentgenographic & clinical features of a child with dislocation of vertebrae. *Am J Surg*. 1929;7:404–410.
8. Morquio L. Sur une forme de dystrophie osseuse familiale. *Arch Med Enfants Paris*. 1929;32:129–135.
9. Nelson J, Crowhurst J, Carey B, Greed L. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Western Australia. *Hum Genet*. 2003;123A(3):310–313. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.20314>
10. Nelson J. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Northern Ireland. *Hum Genet*. 1997;101(3):355–358. doi: <https://doi.org/10.1007/s004390050641>
11. Sawamoto K, González J, Piechnik M, et al. Mucopolysaccharidosis IVA: Diagnosis, Treatment, and Management. *Int J Mol Sci*. 2020;21(4):1517. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21041517>
12. Morrone A, Caciotti A, Atwood R, et al. Morquio A syndrome-associated mutations: A review of alterations in the GALNS gene and a new locus-specific database. *Hum Mutat*. 2014;35(11):1271–1279. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.22635>
13. Peracha H, Sawamoto K, Averill L, et al. Diagnosis and prognosis of Mucopolysaccharidosis IVA. *Mol Genet Metab*. 2018;125(1-2):18–37. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.05.004>
14. Doherty C, Stapleton M, Piechnik M, et al. Effect of enzyme replacement therapy on the growth of patients with Morquio A. *J Hum Genet*. 2019;64(7):625–635. doi: <https://doi.org/10.1038/s10038-019-0604-6>
15. Do Cao J, Wiedemann A, Quinaux T, et al. 30 months follow-up of an early enzyme replacement therapy in a severe Morquio A patient: About one case. *Mol Genet Metab Rep*. 2016;9:42–45. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2016.10.001>
16. Dhawale AA, Thacker MM, Belthur MV, et al. The Lower Extremity in Morquio Syndrome. *J Pediatr Orthop*. 2012;32(5):534–540. doi: <https://doi.org/10.1097/BPO.0b013e318259fe57>
17. Tomatsu S, Yasuda E, Patel P, et al. Morquio A syndrome: Diagnosis and current and future therapies. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2014;12 Suppl 1(0-1):141–151.
18. White KK, Jester A, Bache CE, et al. Orthopedic management of the extremities in patients with Morquio A syndrome. *J Child Orthop*. 2014;8(4):295–304. doi: <https://doi.org/10.1007/s11832-014-0601-4>
19. Tomatsu S, Averill LW, Sawamoto K, et al. Obstructive airway in Morquio A syndrome, the past, the present and the future. *Mol Genet Metab*. 2016;117(2):150–156. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.09.007>
20. Lavery C, Hendriksz C. Mortality in Patients with Morquio Syndrome A. *JIMD Rep*. 2015;15:59–66. doi: https://doi.org/10.1007/8904_2014_298
21. Pizarro C, Davies RR, Theroux M, et al. Surgical Reconstruction for Severe Tracheal Obstruction in Morquio A Syndrome. *Ann Thorac Surg*. 2016;102(4):e329–e331. doi: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.02.113>
22. Sumner J, Tomatsu S, Stapleton M, et al. Management of tracheal obstruction in MPS. In: *Mucopolysaccharidoses Update*. Tomatsu S, Lavery C, Giugliani R, eds. New York, NY: Nova Science Publishers; 2018. pp. 689–710.
23. Harmatz PR, Mengel E, Geberhiwot T, et al. Impact of elosulfase alfa in patients with morquio A syndrome who have limited ambulation: An open-label, phase 2 study. *Am J Med Genet A*. 2017;173(2):375–383. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38014>
24. Leone A, Rigante D, Amato DZ, et al. Spinal involvement in mucopolysaccharidoses: a review. *Childs Nerv Syst*. 2015;31(2):203–212. doi: <https://doi.org/10.1007/s00381-014-2578-1>
25. Nicolini F, Corradi D, Bosio S, Gherli T. Aortic valve replacement in a patient with Morquio syndrome. *Heart Surg Forum*. 2008;11(2):E96–E98. doi: <https://doi.org/10.1532/HSF98.20071197>
26. Braunlin EA, Harmatz PR, Scarpa M, et al. Cardiac disease in patients with mucopolysaccharidosis: presentation, diagnosis and management. *J Inher Metab Dis*. 2011;34(6):1183–1197. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-011-9359-8>
27. John RM, Hunter D, Swanton RH. Echocardiographic abnormalities in type IV mucopolysaccharidosis. *Arch Dis Child*. 1990;65(70):746–749. doi: <https://doi.org/10.1136/adc.65.7.746>
28. Lin HY, Chuang CK, Ke YY, et al. Long-term effects of enzyme replacement therapy for Taiwanese patients with mucopolysaccharidosis IVA. *Pediatr Neonatol*. 2019;60(3):342–343. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2018.08.005>

А.А. Кокорина¹, С.С. Никитин²¹ Детский лечебно-реабилитационный центр «Надежда», Тюмень, Российская Федерация² МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация

Промежуточный анализ результатов лечения детей раннего возраста со спинальной мышечной атрофией 5q, получивших генозаместительную терапию препаратом онасемноген абепарвовек. Клинические наблюдения

Контактная информация:

Кокорина Анна Александровна, врач-невролог Детского лечебно-реабилитационного центра «Надежда»

Адрес: 625048, Тюмень, ул. Хохрякова, 80/1, тел.: +7 (3452) 25-72-95, e-mail: ChAA01@yandex.ru

Статья поступила: 01.09.2022, принята к печати: 16.12.2022

Обоснование. Онасемноген абепарвовек — первый препарат для генозаместительной терапии на базе вектора аденоассоциированного вируса (AAV9), при однократном введении пациенту со спинальной мышечной атрофией (СМА) 5q приводит к замене отсутствующего или дефектного гена SMN1 на его функциональную копию, результатом чего является нормализация выработки белка выживаемости мотонейронов (SMN). **Цель исследования** — оценить эффективность, безопасность, а также причины разного ответа на лечение после однократного введения онасемноген абепарвовек 5 пациентам со СМА 5q I и II типов при сопоставлении исходного статуса с результатами оценки в продолженном наблюдении в условиях реальной клинической практики в Российской Федерации. **Материалы и методы.** Представлены промежуточные результаты продолженного наблюдения детей со СМА 5q, имеющих по 2–3 копии гена SMN2: с типом I — 2 мальчика и 1 девочка, однократно получившие онасемноген абепарвовек в возрасте 4 и 7 мес, с типом II — 2 девочки, получившие терапию в возрасте 11 и 16 мес. **Результаты.** У 4 из 5 пациентов в течение первых 2 нед от введения препарата вирус-вектора наблюдалось кратковременное контролируемое повышение температуры тела (максимально у пациента 5 — до 38,5 °C), у всех 5 детей — повышение аминотрансфераз; у 1 пациента выявлено значимое повышение аминотрансфераз в периоде сенсibilизации (> 10 от верхней границы нормы (ВГН)); у 1 ребенка — отсроченное значимое повышение аминотрансфераз (> 20 ВГН); у 1 пациента — повышение трансаминаз (> 3 ВГН) после отмены вынужденной длительной терапии глюкокортикостероидами, проводившейся в соответствии с инструкцией по применению препарата. У всех пациентов при оценке двигательного статуса по функциональным моторным шкалам CHOP INTEND / HFMSE отмечен положительный и сохраняющийся во времени ответ на терапию. Более значимый ответ отмечен у пациентов с менее агрессивным исходным II типом СМА 5q, имеющих по 3 копии гена SMN2. **Заключение.** Лечение детей со СМА 5q препаратом онасемноген абепарвовек относительно безопасно, однако необходимо продолжить изучение развития нежелательных явлений и механизмов их возникновения, несомненно, также требуется продолженное длительное наблюдение за реципиентами для накопления знаний о влиянии препарата на организм человека.

Ключевые слова: спинальная мышечная атрофия, дети, генозаместительная терапия, онасемноген абепарвовек, нежелательные явления, эффективность, безопасность, CHOP INTEND, HFMSE

Для цитирования: Кокорина А.А., Никитин С.С. Промежуточный анализ результатов лечения детей раннего возраста со спинальной мышечной атрофией 5q, получивших генозаместительную терапию препаратом онасемноген абепарвовек. Клинические наблюдения. *Вопросы современной педиатрии*. 2022;21(6S):535–547. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i6S.2497>

ОБОСНОВАНИЕ

Проксимальная спинальная мышечная атрофия (СМА) 5q — самый частый генетический вариант из группы спинальных мышечных атрофий с аутосомно-рецессивным типом наследования [1, 2]. В зависимости от времени дебюта классифицируется на I–IV типы [3, 4]. При естественном течении СМА 5q I типа является одной из ведущих причин смерти младенцев первого года жизни [4, 5]. Достижения современных методов этиопатогенетической терапии за последние годы изменили течение болезни и качество жизни пациентов. Препарат онасемноген абепарвовек на основе вирусного векто-

ра рекомендован для однократного введения детям со СМА 5q, с предпочтительной шириной терапевтического окна до 2 лет жизни. Все специалисты единодушны во мнении, что эффективность терапии тем выше, чем раньше осуществлено однократное введение онасемноген абепарвовек [6–8]. В реальной клинической практике часто возникают ситуации, когда диагноз устанавливается на разных сроках от момента рождения, но при этом в рамках, позволяющих провести терапию в рекомендованные сроки. Разная эффективность терапии, назначенной при сходных проявлениях болезни у разных больных, требует анализа данных помимо сроков начала лечения.

Цель исследования

Изучить в условиях реальной клинической практики индивидуальные особенности естественного развития СМА 5q до получения пациентами препарата онасемноген абепарвовек, оценить нежелательные явления и ответ на терапию в раннем и отсроченном периодах, сопоставить исходные данные с результатами продолженного наблюдения за развитием двигательных навыков, оценить возможные причины, влияющие на эффективность и безопасность препарата онасемноген абепарвовек.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

К настоящему времени продолжается наблюдение группы из 14 детей с подтвержденным молекулярно-генетическим методом диагнозом СМА 5q. Все дети получили однократное внутривенное введение генозаместительного препарата онасемноген абепарвовек в соответствии с инструкцией по медицинскому применению и в последующем были направлены под наблюдение и курацию врача-невролога в Детский лечебно-реабилитационный центр «Надежда» (г. Тюмень) в период с августа 2019 по август 2022 г.

В настоящий промежуточный анализ по результатам лечения детей препаратом онасемноген абепарвовек при СМА 5q вошли 5 из 14 детей раннего возраста: с I типом — 2 мальчика (с 2 и 3 копиями гена *SMN2*) и одна девочка (с 2 копиями гена *SMN2*), получившие введение препарата в 4, 7 и 7 мес жизни соответственно; со II типом — 2 девочки, имеющие по 3 копии гена *SMN2*, получившие введение препарата в 11 и 16 мес жизни. Диагноз был поставлен детям: с I типом — в 2, 5 и 6 мес жизни; со II типом — в 9 и 14 мес жизни. Исходы у всех представленных в промежуточном анализе пациентов регистрировались не позднее 30 августа 2022 г. Первичная оценка по функциональной моторной шкале CHOP INTEND у одного мальчика со СМА I типа (пациент 4)

проведена через 7 мес после однократного введения препарата онасемноген абепарвовек, что превысило запланированные сроки оценки в связи с удаленностью места жительства пациента и недостаточной приверженностью семьи к соблюдению условий наблюдения за состоянием ребенка.

Для оценки двигательного статуса использовались функциональные моторные шкалы, применяемые для пациентов со СМА 5q. Для лежачих / не сидячих пациентов — тест Филадельфийской детской больницы для оценки двигательных функций у младенцев с нервно-мышечными заболеваниями (CHOP INTEND), для сидячих пациентов — расширенная шкала оценки моторных функций больницы Хаммерсмит (HFMSE). Также всем пациентам применялась оценка неврологического статуса с описанием двигательных навыков и механизмов их реализации (шкала ВОЗ по развитию больших моторных навыков у младенцев и детей раннего возраста).

Согласно инструкции по применению препарата и данным клинических исследований, для оценки нежелательных явлений анализировались следующие лабораторные показатели: общий анализ крови (нейтрофилы, моноциты, тромбоциты, эритроциты, гемоглобин и пр.), биохимические маркеры крови (АсТ, АлТ, ЛДГ, ЩФ, ГГТП, билирубин, КФК, КФК-МВ, тропонин I и пр.), показатели коагулограммы (ПТИ, ПВ), а также общие соматические реакции организма (пирексия, рвота, диарея, отказ от еды и пр.). Все пациенты, согласно инструкции по применению препарата онасемноген абепарвовек, получали иммуносупрессию глюкокортикостероидами (ГКС) длительностью от 3 до 9 мес в зависимости от степени выраженности изменений лабораторных показателей.

Проведены проспективная оценка исходов, ретроспективный анализ выбранных данных о течении болезни до введения препарата, нежелательных явлениях в остром

Anna A. Kokorina¹, Sergei S. Nikitin²

¹ Children's treatment and rehabilitation center "Nadezhda", Tyumen, Russian Federation

² Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

Interim Analysis of Treatment Outcomes of Young Children with 5q Spinal Muscular Atrophy on Gene Replacement Therapy with Onasemnogene Aboeparvovec. Clinical Observations

Background. Onasemnogene aboeparvovec is the first gene replacement therapy medication based on the adeno-associated viral vector (AAV9). One injection to a patient with 5q spinal muscular atrophy (SMA) leads to replacement of the missing or defective *SMN1* gene with its functional copy. It leads to normalization of survival motor neuron protein (SMN) production. **Objective.** The aim of the study is to evaluate efficacy, safety, and causes of different responses to therapy after single administration of onasemnogene aboeparvovec in 5 patients with 5q SMA (types I and II) comparing the baseline status with the results of continued monitoring in real clinical practice in Russian Federation. **Methods.** Interim results of continued follow-up of children with 5q SMA with 2–3 copies of the *SMN2* gene are presented: 2 boys and 1 girl with type I who received single dose of onasemnogene aboeparvovec at 4 and 7 months of age; and 2 girls with type II who received therapy at 11 and 16 months of age. **Results.** Short-term controlled fever was observed in 4 out of 5 patients during first 2 weeks after viral vector therapy administration (max in patient 5 — up to 38.5 °C). All 5 children had transaminases increase, 1 patient — significant transaminases increase during the sensitisation period (> 10 from upper normal level (UNL)), 1 patient — delayed significant transaminases increase (> 20 UNL), 1 patient — transaminases increase (> 3 UNL) after discontinuation of long-term therapy with glucocorticosteroids (according to prescribing information). All patients had shown positive and sustained response to therapy over time at motor status assessment via CHOP INTEND / HFMSE scales. The more significant response was observed in patients with less aggressive baseline 5q SMA type II with 3 copies of the *SMN2* gene. **Conclusion.** Onasemnogene aboeparvovec is relatively safe medication for management of children with 5q SMA. Thus, the development of adverse events and their mechanisms should be further studied, as well as long-term follow-up of recipients is required to gather knowledge on this medication effects on human body. **Keywords:** spinal muscular atrophy, children, gene replacement therapy, onasemnogene aboeparvovec, adverse events, efficacy, safety, CHOP INTEND, HFMSE

For citation: Kokorina Anna A., Nikitin Sergei S. Interim Analysis of Treatment Outcomes of Young Children with 5q Spinal Muscular Atrophy on Gene Replacement Therapy with Onasemnogene Aboeparvovec. Clinical Observations. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2022;21(6S):535–547. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i6S.2497>

и отсроченном периодах (данные медицинской документации, архив динамических лабораторных анализов, сведения, предоставленные законными представителями пациентов). Оценка исходов проводилась в следующих срезах: лабораторный профиль — период сенсibilизации организма препаратом генозаместительной терапии, весь период приема гормональной иммуносупрессивной терапии, период отмены гормонотерапии. Продолжительность наблюдения за пациентами в исследовании от момента введения вирус-векторного препарата составила от 3 до 12 мес к моменту написания статьи.

У всех пациентов оценивали (табл. 1):

- отсутствие событий, которые могут быть расценены как связанные с применением препарата вирус-векторной терапии осложнения крайней степени (летальный исход);
- любые нежелательные явления, возникшие на введение вирус-векторного препарата, — общие соматические и по лабораторному профилю (изменение уровня тромбоцитов, изменение уровня моноцитов, нарушение показателей коагулограммы — изменение протромбинового индекса и протромбинового времени (ПТИ, ПВ), изменение уровня трансаминаз (АсТ и АлТ), изменение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ), изменение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ), изменение уровня гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), кардиотоксичность — изменение уровня тропонина I и КФК-МВ);
- изменения лабораторных показателей (у пациентов в представленных случаях — повышение АсТ, АлТ), требующие продолжения гормональной терапии свыше 3 мес;
- изменение количественной суммарной оценки по моторным шкалам CHOP INTEND / HFMSE (перевод и оценочная система по шкале CHOP INTEND представлены в клинических рекомендациях Минздрава России «Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q» (2021) [9]; перевод и оценочная система по шкале HFMSE¹ представлены в Приложении к настоящей статье);
- увеличение моторных навыков согласно основным этапам моторного развития детей раннего возраста у реципиентов генозаместительной терапии во времени.

Выявленные значимые нежелательные явления — степень 3 и выше по СТАЕ 5.0² (2017) были рассмотрены отдельно (табл. 2).

У пациентов, получивших генозаместительную терапию, проведен анализ основных характеристик болезни, особенностей статуса к моменту инициации терапии и использованных способов лечения, которые могут влиять на естественное течение СМА 5q (табл. 3):

- возраст дебюта болезни;
- тип СМА 5q;
- число копий гена *SMN2*;
- симптомы манифестации болезни;
- время, прошедшее от дебюта симптомов до постановки диагноза;
- прецедент предшествующей патогенетической терапии;
- наличие ортопедических осложнений основного заболевания, которые способны снизить ответ на терапию

или вызвать регрессию положительной динамики и на которые достаточно сложно влиять: дисплазия тазобедренных суставов, в том числе до степени подвывихов и вывихов, сколиотическая деформация позвоночника, перекос таза надтазового/подтазового генеза, деформация нижних конечностей — *genu valgum*, плоско-вальгусная деформация стоп.

Также рассмотрена динамика крупной моторики на фоне терапии, которая не оценивалась по шкалам (табл. 4).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В целом у всех пациентов выявлена типичная клиническая картина СМА 5q I–II типов. При обращении родителей в связи с задержкой двигательного развития у всех больных был выявлен синдром мышечной гипотонии, что совпадает с данными литературы [10]. Только у одного пациента это послужило поводом для немедленного исключения СМА 5q, у остальных детей задержка диагноза составила от 3 до 8 мес. После установления диагноза трое из пяти детей (пациенты 1, 2 и 3) до однократного введения онасемноген абепарвовета получали приобретенный родителями самостоятельно препарат патогенетической терапии ридсиплам в течение 10, 19 и 30 дней соответственно [11]. У большинства пациентов в периоде сенсibilизации организма вирус-векторным препаратом отмечались кратковременное контролируемое повышение температуры тела (максимально до 38,5 °С у пациента 5), слабость, нарушение питания, повышение аминотрансфераз; у части пациентов наблюдалось значимое повышение аминотрансфераз, отсроченное значимое повышение аминотрансфераз, повышение аминотрансфераз после отмены терапии ГКС. Описанные изменения в периоде сенсibilизации соответствовали данным литературы [6–8]. Один пациент до момента постановки диагноза демонстрировал значимую патологическую сонливость на фоне крайне быстрой физической утомляемости (пациент 1). Ниже приведен более подробный анализ двух индивидуальных клинических случаев.

Пациент 1

Диагноз СМА 5q II типа поставлен в возрасте 14 мес. С 6 мес жизни ребенка родители отметили задержку двигательного развития. Приобретенные моторные навыки до постановки диагноза и получения терапии: на четвереньках не могла одновременно поднимать перекрестные руку и ногу, самостоятельно садилась и сидела, поднималась на коленях; поставленная у бортика кровати, могла пройти 6 шагов приставным шагом. В 11 мес перенесла коронавирусную инфекцию с регрессом двигательных навыков. В 13 мес невролог заподозрил СМА 5q, что было подтверждено генетическим анализом. Родители самостоятельно обеспечили терапию патогенетическим препаратом ридсиплам, который ребенок получал 19 дней с отменой за 7 дней до введения генозаместительной терапии в возрасте 16 мес. Со слов родителей, со 2-го дня приема ридсиплама в стандартной дозе отмечены стабилизация состояния и улучшение отдельных, ранее ухудшившихся, навыков. Масса тела на момент введения онасемноген абепарвовета — 9030 г. Оценка по шкале HFMSE = 26 баллов. На следующий день после введения препарата наблюдались повышение температуры тела до 38,1 °С, двукратная рвота; далее в течение трех дней температура тела была субфебрильной, в течение 5 дней — ежедневные рвоты (до 3–4 раз за день), вялость, резкое снижение аппетита. На 6-е сут состояние ребенка потребовало инфузионной дезинтоксикационной терапии. На 7-е сут

¹ См. Приложение.

² Общие терминологические критерии для нежелательных явлений 5.0 (2017). Доступно по: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf. Ссылка активна на 22.12.2022.

Таблица 1. Характеристика пациентов

Table 1. Patients' characteristics

Показатели	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3	Пациент 4	Пациент 5
Пол	женский	мужской	женский	мужской	женский
Возраст дебюта, мес	6	1	6	1,5	1
Возраст инициации терапии, мес	16	4	11	7	7
Тип СМА	II	I	II	I	I
Число копий гена <i>SMN2</i>	3	2	3	3	2
Баллы по шкале CHOP INTEND	н/п	17	39	20	23
Баллы по шкале HFMSE	26	н/п	н/п	н/п	н/п
Масса тела при инициации терапии, г	9030	5650	8000	8364	6300
Максимальное изменение по шкалам в баллах	HFMSE 34	CHOP INTEND 36	HFMSE 24*	CHOP INTEND 41	CHOP INTEND 33
Уровень тромбоцитов (референсные значения)	$49 \times 10^9/\text{л}$ (150–580)	$253 \times 10^9/\text{л}$ (150–580)	$42 \times 10^9/\text{л}$ (150–580)	$461 \times 10^9/\text{л}$ (150–580)	$245 \times 10^9/\text{л}$ (150–580)
Уровень моноцитов (референсные значения)	$2,8 \times 10^9/\text{л}$ (0,38–1,26)	$1,9 \times 10^9/\text{л}$ (0,53–1,8)	$2,66 \times 10^9/\text{л}$ (0,38–1,26)	$2,4 \times 10^9/\text{л}$ (0,00–1,00)	$0,30 \times 10^9/\text{л}$ (0,09–0,60)
Уровень нейтрофилов (референсные значения)	$1,42 \times 10^9/\text{л}$ (1,1–5,8)	$1,07 \times 10^9/\text{л}$ (0,8–3,8)	$1,07 \times 10^9/\text{л}$ (0,8–3,8)	$0,6 \times 10^9/\text{л}$ (н/д)	$2,71 \times 10^9/\text{л}$ (2,04–5,08)
Уровень АсТ (референсные значения)	959 Ед/л (< 42)	79 Ед/л (< 42)	807 Ед/л (< 42)	131 Ед/л (9–80)	323 Ед/л (15–60)
Уровень АлТ (референсные значения)	853 Ед/л (< 40)	нормальные значения	1044 Ед/л (< 40)	142 Ед/л (13–45)	208 Ед/л (13–48)
Уровень ЛДГ (референсные значения)	1030 Ед/л (91–295)	582 Ед/л (91–295)	529 Ед/л (91–295)	567 Ед/л (195–450)	623 Ед/л (180–430)
Уровень ГГТП (референсные значения)	41,39 Ед/л (3–30)	21 Ед/л (3–30)	125 Ед/л (< 38,0)	20 МЕ/л (6–92)	21,60 Ед/л (1,00–39,00)
Уровень ЩФ (референсные значения)	145,12 Ед/л (60–400)	271 Ед/л (50–350)	595 Ед/л (50–350)	135,7 МЕ/л (113–443)	117 Ед/л (124–341)
Показатель коагулограммы (референсные значения)	ПТИ 108% (70–120)	ПТИ 153% (70–120)	ПТИ 151% (70–120)	ПВ 10,0 с (9,5–12,8)	ПВ 12,1 с (9,9–13,4)
Продолжительность приема ГКС, нед	36	12	18	12	12
УЗИ органов брюшной полости	нет изменений	нет изменений	Гепатомегалия, вторичные изменения поджелудочной железы	Спленомегалия, расщепленный тип строения ЧЛС почек, пиелозктазия нижнего сегмента левой почки, уплотнение ЧЛС почек	Гепатомегалия
Продолжительность наблюдения после введения препарата, мес	9	3	12	10	10

Примечание. СМА — спинальная мышечная атрофия 5q; шкала CHOP INTEND — тест Филадельфийской детской больницы для оценки двигательных функций у младенцев с нервно-мышечными заболеваниями; шкала HFMSE — расширенная шкала оценки моторных функций больницы Хаммерсмит; н/п — неприменимо для шкалы HFMSE (в данном случае неприменимо ввиду того, что пациенты не достигли функционального статуса «сидячий пациент» к моменту тестирования моторных функций), н/д — нет данных; АсТ — аспартатаминотрансфераза; АлТ — аланинаминотрансфераза; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; ГГТП — гамма-глутамилтрансептидаза; ЩФ — щелочная фосфатаза; ПТИ — протромбиновый индекс; ПВ — протромбиновое время; ГКС — глюкокортикостероиды; УЗИ — ультразвуковое исследование; ЧЛС — чашечно-лоханочная система; <*> — пациент достиг способности сидеть самостоятельно, что позволило оценивать его по шкале HFMSE.

Note. SMA (CMA) — 5q spinal muscular atrophy; CHOP INTEND — Children's Hospital Of Philadelphia Infant Test Of Neuromuscular Disorders; HFMSE — Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded; н/п (н/п) — not applicable for HFMSE (due to the fact that patients did not reach the functional status of “sedentary patient” by the time of motor functions testing); NA (н/д) — no data available; AST (AcT) — aspartate transaminase; ALT (AlT) — alanine transaminase; LDH (ЛДГ) — lactate dehydrogenase; GGT (ГГТП) — gamma-glutamyltranspeptidase; AP (ЩФ) — alkaline phosphatase; PI (ПТИ) — prothrombin index; PT (ПВ) — prothrombin time; GCS (ГКС) — glucocorticosteroids; US (УЗИ) — ultrasound; CPS (ЧЛС) — calices-pelvis system; <*> — patient achieved the ability to sit on his own, it has allowed to assess him on HFMSE scale.

Таблица 2. Степень отклонения лабораторных показателей у 5 пациентов, получивших однократное введение генозаместительного препарата онасемноген абепарвовек, в соответствии с классификацией критериев нежелательных явлений CTCAE 5.0 (2017)
Table 2. Laboratory differences in 5 patients who received single dose of gene replacement therapy with onasemnogene abeparvovec according to CTCAE 5.0 (2017)

Пациент	Период сенсибилизации / отсроченный период		
	АсТ	АлТ	ГТП
1	> 10 ВГН (степень 3) / > 5ВГН (степень 3)	> 10 ВГН (степень 3) / > 5 ВГН (степень 3)	степень 1 / норма
2	< 3ВГН (степень 1) / < 3 ВГН (степень 1)	норма/норма	норма/норма
3	3ВГН (степень 1) / > 10 ВГН (степень 3)	норма / > 20 ВГН (степень 4)	> 4 ВГН (степень 2)
4	< 3 ВГН (степень 1) / < 3 ВГН (степень 1)	норма / > 3 – < 5 ВГН (степень 2)	норма/норма
5	> 3 – < 5 ВГН (степень 2) / < 3 ВГН (степень 1)	> 3 – < 5ВГН (степень 2) / норма	норма/норма

Примечание. АсТ — аспартатаминотрансфераза; АлТ — аланинаминотрансфераза; ГТП — гамма-глутамилтрансептидаза; ВГН — верхняя граница нормы. CTCAE 5.0 (2017): grade 1 – grade 5 (смерть) — Общие терминологические критерии для нежелательных явлений 5.0 (2017): степень 1 – степень 5 (смерть); для АсТ/АлТ: grade 1 – до 3 ВГН, grade 2 — > 3 – 5 ВГН, grade 3 — > 5 – 20 ВГН, grade 4 — > 20 ВГН; для ГТП: grade 1 — до 2,5 ВГН, grade 2 — 2,5–5 ВГН, grade 3 — > 5 – 20 ВГН, grade 4 — > 20 ВГН.

Note. AST (AcT) — aspartate transaminase; ALT (AlT) — alanine transaminase; GGT (ГТП) — gamma-glutamyltranspeptidase; UNL (ВГН) — upper normal level. CTCAE 5.0 (2017): grade 1 – grade 5 (fatal outcome) — Common Terminology Criteria for Adverse Events 5.0 (2017): grade 1 – grade 5 (fatal outcome); for AST/ALT: grade 1 – to 3 UNL, grade 2 — > 3 – 5 UNL, grade 3 — > 5 – 20 UNL, grade 4 — > 20 UNL; for GGT: grade 1 — up to 2,5 UNL, grade 2 — 2,5–5 UNL, grade 3 — > 5 – 20 UNL, grade 4 — > 20 UNL.

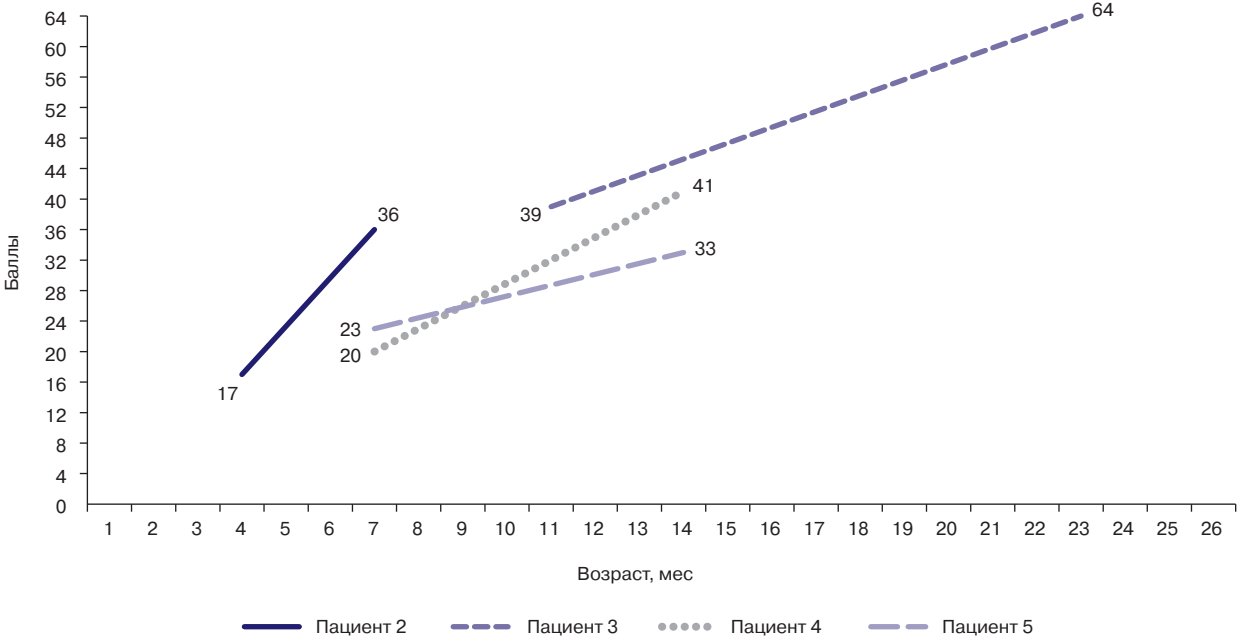
Таблица 3. Характеристики пациентов до введения генозаместительной терапии
Table 3. Patients' characteristics before gene replacement therapy

Параметр	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3	Пациент 4	Пациент 5
Тип СМА	II	I	II	I	I
Число копий гена SMN2	3	2	3	3	2
Возраст дебюта, мес	6	1	6	1,5	1
Исходный функциональный статус	«сидячий пациент»	«лежачий / не сидячий пациент»	«лежачий / не сидячий пациент»	«лежачий / не сидячий пациент»	«лежачий / не сидячий пациент»
Максимальные исходные большие моторные навыки	Ползание на четвереньках (не реципрокное), самостоятельная посадка, сидение без поддержки, при постановке у опоры — ходьба вдоль опоры до 6 шагов	Нет навыков	Подъем и удержание головы в положении «лежа на животе»	Нет навыков	Нет навыков
Ведущий симптомокомплекс в дебюте болезни, выделенный врачом при осмотре	Задержка двигательного развития, патологическая сонливость на фоне быстрой физической утомляемости, мышечная гипотония, тремор кистей рук	Минимальная двигательная активность с регрессией, мышечная гипотония, арефлексия, быстрая утомляемость при кормлении, фасцикуляции в языке, парадоксальный тип дыхания, деформация грудной клетки	Регресс приобретенных двигательных навыков, мышечная гипотония с дефицитом произвольных движений, гипо-/арефлексия, фасцикуляции в языке, парадоксальный тип дыхания	Задержка двигательного развития, мышечная гипотония, фасцикуляции в языке	Фасцикуляции в языке, минимальная двигательная активность, мышечная гипотония, арефлексия, нарушение питания (очень мало ела, поперхивания при глотании), запоры
Период времени от дебюта симптомов до постановки диагноза, мес	8	38 дней	3	3,5	5
Предшествующая патогенетическая терапия	Рисдиплам	Рисдиплам	Рисдиплам	Не получал	Не получал
Наличие ортопедических осложнений	Дисплазия тазобедренных суставов, genu valgum, плоско-вальгусная установка стоп	Дисплазия тазобедренных суставов	Дисплазия тазобедренных суставов	Дисплазия тазобедренных суставов	Дисплазия тазобедренных суставов

Таблица 4. Динамика навыков крупной моторики у 5 больных со СМА 5q на фоне терапии
Table 4. Major motor skills dynamics in 5 patients with 5q SMA on therapy

Пациент	Навыки до старта терапии	Крайняя точка наблюдения
1	Стоит с поддержкой	Ходит без поддержки
2	Не удерживает голову в вертикальном положении	Удерживает голову в вертикальном положении до 2 мин
3	Удерживает голову в вертикальном положении, поворачивается со спины на бока, не сохраняет пассивно приданное положение «сидя»	Уверенно сидит при пассивной посадке, стоит на четвереньках с поднятой головой при размещении, самостоятельно переходит в положение «сидя» из положения «стоя на четвереньках»
4	Не удерживает голову даже в вертикальном положении, не поднимает голову, лежа на животе	До 20 с сохраняет положение «лежа на животе с опорой на предплечья и высоко поднятой головой» при размещении, в положении «сидя на коленях родителя» самостоятельно поднимает опущенную голову, поворачивает голову из стороны в сторону, уверенно сидит при пассивной посадке, в тьюторах на голеностопные суставы стоит без поддержки до 2 мин
5	Не удерживает голову даже в вертикальном положении, не поднимает голову, лежа на животе	Научилась переворачиваться со спины на живот; находясь в кресле-опоре, удерживает голову без головодержателя в течение полутора часов, если голова опускается, то может поднять ее самостоятельно

Рисунок. Динамика моторных навыков у 4 пациентов со СМА 5q, получивших однократное введение онасемноген абепарвовек, по шкале CHOP INTEND
Figure. Motor skills dynamics in 4 patients with 5q SMA after single dose of onasemnogene abeparvovec according to CHOP INTEND scale



Примечание. Пациент 2 — число копий гена *SMN2* = 2; пациент 3 — число копий гена *SMN2* = 3 (пациент 3 в процессе наблюдения достиг способности сидеть, по шкале CHOP INTEND достиг максимального балла, был переведен на оценочную систему HFMSE, по которой достиг оценки 24 балла); пациент 4 — число копий гена *SMN2* = 3, пациент 5 — число копий гена *SMN2* = 2. Пациент 1 (число копий гена *SMN2* = 3) за 6 мес после введения вирус-вектора набрал +8 баллов по шкале HFMSE (с 26 до 34 баллов).
Note. Patient 2 — number of *SMN2* gene copies = 2; patient 3 — number of *SMN2* gene copies = 3 (patient 3 reached the ability to sit during observation, achieved maximum score according to CHOP INTEND, was transferred to HFMSE scoring system and achieved score of 24 points); patient 4 — number of *SMN2* gene copies = 3, patient 5 — number of *SMN2* gene copies = 2. Patient 1 (number of *SMN2* gene copies = 3) scored +8 points on HFMSE scale (from 26 to 34 points) 6 months after viral vector administration.

отмечен рост трансаминаз: АлТ — до 853,57 Ед/л (норма < 40 Ед/л), АсТ — до 959,03 Ед/л (норма < 42 Ед/л), повышение ЛДГ до 1030,53 Ед/л (норма 91–295 Ед/л), повышение ГПТ до 41,39 Ед/л (норма 3–30 Ед/л). Была назначена терапия метилпреднизолоном в дозе 30 мг/кг/сут в/в капельно № 5. Пероральную гормонотерапию получала в течение 5 мес по дезэскалационной схеме, и к моменту отмены наблюдалось стойкое снижение трансаминаз: АлТ — до 61 Ед/л, АсТ — до 48 Ед/л. Со слов родителей, через 2–3 нед после отмены гормонотерапии на фоне

соматического благополучия отмечены повышение температуры тела до субфебрильных значений (37,3–37,5 °С), потливость и вялость. Плановый контроль лабораторного профиля через месяц после отмены гормонов выявил повторное повышение уровня трансаминаз (АлТ — до 210 Ед/л, АсТ — до 190 Ед/л) без признаков печеночной недостаточности. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости — без патологии. Возобновлена гормонотерапия преднизолоном в дозе 5 мг/сут со снижением трансаминаз через 5 дней. Консультирована

врачом-гастроэнтерологом: «Гепатит минимальной степени активности неуточненной этиологии (аутоиммунного генеза?)»). Неврологический статус через 6 мес после терапии: ползает реципрокно (две перекрестные опорные точки конечностей могут одновременно находиться над опорной поверхностью); садится самостоятельно, сидит длительно; встает у опоры при помощи; стоит без поддержки и опоры без обуви и ортезов до 10 с и дольше; в супрамалеолярных ортезах ходит с опорой на стены и предметы интерьера, с поддержкой за одну руку; может сделать до 3 шагов без ортезов и обуви. Оценка по шкале HFMSE = 34 балла из 66. К моменту написания статьи моторные навыки продолжают улучшаться — девочка ходит без помощи средств опоры и поддержки, может ходить без ортезов и обуви. Заболевание осложнилось ортопедическими нарушениями: дисплазией тазобедренных суставов с индексом миграции головок бедренных костей до 30% справа и 25% слева, *genu valgum*, плоско-вальгусной установкой стоп с формирующимися деформациями, сколиозом грудопоясничного отдела позвоночника I степени; паттерн походки асимметричный. Жалобы со стороны родителей: аппетит снижен, масса тела — 9300 г, нет ожидаемой прибавки массы тела в течение 9 мес, наблюдался период общей слабости без признаков соматического заболевания, мышечной слабости (в последнее время отказывается ходить).

Пациент 5

Диагноз поставлен в 6 мес. Со 2-го дня жизни мать заметила у ребенка «тремор» языка. На 5-й день жизни оценена неврологом как здоровый новорожденный. В возрасте 1 мес, со слов матери, эпизод затруднения дыхания во сне, купированный при вертикализации. Родители обратили внимание на сниженную двигательную активность и быструю истощаемость при кормлении. В 4,5 мес не поднимала голову в положении «лежа на животе», в положении «лежа на спине» пассивно оставалась в позе «лягушки». Периодически поперхивалась и закашливалась при глотании; объем поглощаемого питания — 15 мл за кормление; опорожнение кишечника только с микроклизмой. В 7 мес ребенок получил внутривенную инфузию препаратом онасемноген абепарвоген; масса тела на момент терапии — 6300 г. Исходная оценка по шкале CHOP INTEND = 23 балла. ЭхоКГ — открытое овальное окно 2 мм, лево-правый сброс. В первые 3 дня после введения препарата в периоде сенсibilизации отмечались нежелательные явления: повышение температуры тела до 38,5 °C, срыгивания. На 3-й день — повышение АсТ до 73,7 Ед/л (норма 15–60), на 7-й день — АсТ до 323,0 Ед/л, АлТ — 208,0 Ед/л (норма 13–48), ЛДГ — 623,0 Ед/л (180–430). Через 1,5 мес — повышение тропонина I до 17 нг/л (норма < 9,0). Далее наблюдалось постепенное снижение превышающих нормативы показателей крови. Планово по дэскалационной схеме на фоне нормализации аминотрансфераз через 3 мес от введения отменена гормонотерапия. Тропонин I пришел в норму к концу 2-го мес от введения. Первые результаты терапии, отмеченные родителями: на 2-й день появились активные движения в одной руке, через 1,5 мес, лежа на спине, начала поворачиваться корпусом на бок в обе стороны, начала лучше контролировать положение головы вертикально на руках у родителя; улучшилось глотание и опорожнение кишечника. Через 3 и 6 мес от введения препарата оценка по шкале CHOP INTEND составляла 31 балл, что было расценено как стабилизация состояния. Повторная оценка по шкале CHOP INTEND через месяц от предыдущей = 33 балла. Относительно скромная динами-

ка моторных функций, вероятно, коррелирует с тяжестью состояния на момент инициации терапии. К моменту написания статьи и последнего среза наблюдения на фоне режимных реабилитационных мероприятий через 9 мес от введения вирус-векторного препарата констатируется: научилась переворачиваться со спины на живот; находясь в кресле-опоре, удерживает голову без головодержателя в течение 1,5 ч, если голова опускается, то может поднять ее самостоятельно, появилась опора на вытянутые руки при размещении с поддержкой (фиксацией) головы. По результатам наблюдения 10 мес от инициации терапии при приверженности режимным занятиям и соблюдению всех рекомендаций к сопровождению открыт вопрос об оценке достаточности ожидаемого эффекта от лечения. Ожидается плановая динамическая оценка по шкале CHOP INTEND.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме результатов наблюдения

Генозаместительная терапия препаратом онасемноген абепарвоген показала относительную безопасность его применения у детей со СМА 5q, соответствующих критериям, изложенным в инструкции по применению препарата [12]. У большинства пациентов отмечались контролируемые явления конституциональной токсичности (пирексия, слабость, вялость), явления токсичности со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, поносы) — до степени 1–2, согласно Общим терминологическим критериям для нежелательных явлений 5.0 (2017). У четырех пациентов наблюдался транзиторный реактивный иммуноопосредованный моноцитоз в периоде сенсibilизации вирус-вектором. У двух пациентов отмечалась транзиторная тромбоцитопения до степени 3, согласно Общим терминологическим критериям для нежелательных явлений 5.0 (2017). У всех пациентов в лабораторных исследованиях наблюдались отклонения в виде повышения трансаминаз (АсТ, АлТ) как в периоде сенсibilизации, так и в отсроченном периоде от введения препарата (у двух — до степени 3 и 4). У одного пациента вместе с повышением трансаминаз до степени 3 наблюдалось повышение ГГТП до степени 2. Все пациенты показали положительный сохраняющийся во времени ответ на терапию в виде улучшения моторных навыков по шкалам CHOP INTEND и HFMSE. Это совпадает с данными литературы о более значимом и продолжающемся во времени ответе у пациентов с менее агрессивным II типом СМА 5q, большим числом копий гена SMN2 [6, 8, 13].

Ограничения наблюдения

Ограничения, связанные с выборкой:

- недостаточный размер выборки — вектор возможных отклонений в таком случае может быть значимым;
- различная приверженность и частота наблюдения за пациентами внутри выборки по причине разной удаленности проживания от наблюдателя — с учетом первой и крайней точек наблюдения за пациентами выборки, анализа промежуточных данных посредством сбора данных, продолженного анализа развития крупной моторики с видеорегистрацией данных, даже при отсутствии возможности тестирования по функциональным шкалам, вектор возможных отклонений не должен быть значимым для полученных результатов исследования;
- разная длительность наблюдения за пациентами от момента экспозиции при оценке исходов (3–12 мес) — вектор возможных отклонений может иметь важное значение для достоверности результатов исследования.

Ограничения, связанные с показателями, анализируемыми в наблюдении:

- при анализе ретроспективных данных из медицинской документации пациентов в некоторых случаях не хватало данных для скрупулезности анализа — вектор возможных отклонений в данном случае не должен влиять на результат исследования, но данный факт может препятствовать пониманию механизмов развития нежелательных реакций;
- факт сравнения результатов тестирования по функциональным шкалам разными специалистами и факт наличия артефактов в некоторых случаях при функциональном тестировании с учетом поправки на детальное описание навыков крупной моторики и видеорегистрации данных не должны приводить к значимым отклонениям в результатах исследования.

Интерпретация результатов наблюдения

Синдром мышечной гипотонии у ребенка первых 6 мес жизни требует обязательной дифференциальной диагностики со СМА 5q [7]. Очевидный регресс двигательных навыков в дебюте СМА 5q может проявляться на фоне перенесенного инфекционного заболевания или на фоне иной антигенной сенсибилизации иммунной системы организма (вакцинация). Вялый тетрапарез с задержкой двигательного развития и минимальной двигательной активностью в возрасте первых 2 мес жизни в сочетании с фасцикуляциями в языке, парадоксальным типом дыхания и скелетными деформациями значимо повышают вероятность положительной диагностики СМА 5q тяжелого течения (СМА I типа). Шкала оценки моторных навыков CHOP INTEND — чувствительный инструмент, нацеленный главным образом на исследование возможности антигравитационных движений в сегментах конечностей и туловища, — играет роль для диагностики СМА, определения исходного уровня моторики и тяжести течения болезни, для динамической оценки моторных функций на фоне терапии основного заболевания, особенно для пациентов со СМА I типа. Если пациент за время наблюдения, даже при приросте баллов по шкале CHOP INTEND, не достигает возможности сидеть самостоятельно, встает вопрос о том, достигнут ли значимый ожидаемый эффект терапии. Патологическая сонливость ребенка на фоне физической утомляемости маскирует симптомы основного заболевания. Предшествующая бридж-терапия патогенетическим препаратом может оказывать быстрый эффект в стабилизации состояния ребенка по основному заболеванию. Это ставит вопрос о бридж-терапии в качестве «скорой помощи» для профилактики гибели мотонейронов в период ожидания того вида терапии, который, по мнению медицинских специалистов, в наибольшей степени способен модифицировать течение заболевания у конкретного реципиента. В группе исследований нами не было показано достоверной зависимости увеличения роста нежелательных явлений (НЯ) и их тяжести, наблюдаемых после генозаместительной терапии, от предшествующей иной патогенетической терапии. Однако необходимость клинических исследований и анализа данных реальной клинической практики таких прецедентов с оценкой эффективности и безопасности очевидно необходима. Рост НЯ и их тяжесть на введение вирус-векторного препарата больше зависим, по нашим данным, от возраста и массы тела реципиента, что определяет нагрузку вектор-геномами. Складывается впечатление, что ключевую роль в развитии значимых НЯ играют индивидуальные иммунные и биохимические генетически обусловленные реакции организма, что требует дальнейшего

изучения. Повышение температуры тела, сопровождающееся вялостью, рвотой, отказом от еды/питья, в периоде сенсибилизации вирус-векторным препаратом — вероятный предиктор проявления гепатотоксичности. Необходимость в гормональной пульс-терапии в периоде сенсибилизации вирус-векторным препаратом — возможный предиктор отсроченного иммуноопосредованного синдрома цитолиза с преимущественным вовлечением клеток печени, обусловленным биодистрибуцией препарата. Проявление гепатотоксичности в виде реактивного повышения аминотрансфераз в периоде сенсибилизации организма вирус-векторным препаратом, вероятно, связано с непосредственным его влиянием на орган-мишень, в то время как проявление гепатотоксичности в отсроченном периоде, в особенности при отмене ГКС-терапии, может свидетельствовать об аутоиммунном повреждении печени. Повторная волна роста аминотрансфераз после стойкого снижения на фоне уменьшения дозы гормонов (вплоть до отмены) — предиктор синдрома цитолиза гепатоцитов аутоиммунного генеза. Это подтверждается положительной реакцией при повторном назначении минимальных доз ГКС. Очевидная стагнация, а затем и продолженное улучшение моторных навыков говорят об эффективности препарата в отношении основного заболевания у реципиентов, соответствующих показаниям к применению препарата согласно инструкции. Нами предполагается, что стаж болезни и возраст на момент инициации терапии в когорте детей в возрасте до двух лет не являются критериями прогноза эффективности генозаместительной терапии и не позволяют определять возрастной ценз для потенциальных реципиентов вирус-векторного препарата. Иными словами, пациент, получивший вирус-векторную терапию СМА 5q в более старшем возрасте, может иметь ответ на терапию не меньший, а возможно, и больший, чем пациент младшего возраста. В этом случае очевидна роль клинического типа СМА 5q, исходных моторных навыков и числа копий гена *SMN2*, однако иные, неочевидные на сегодняшний день, индивидуальные особенности организма и генетические модификаторы остаются неизученными. Вероятно, большее значение при регламентировании крайнего возраста пациентов к генозаместительной терапии имеет исходная оценка рисков развития серьезных НЯ на фоне терапии. В этом отношении важен поиск достоверных индивидуальных маркеров как успешности потенциальной терапии, так и риска развития возможных НЯ терапии. При тяжелом течении СМА 5q I типа доказательством эффективности терапии могут служить не только улучшение и стабилизация моторных навыков пациента, но и позитивные изменения в респираторном статусе, функции глотания и пищеварения. Важным для понимания вектора развития болезни является поиск индивидуальных биомаркеров, способных влиять на течение болезни и ответ на терапию, в том числе и выбор терапии, и внедрение их в клиническую лабораторную практику. Небольшая продолжительность периода наблюдения за пациентами, получившими генозаместительную терапию, в настоящем обсервационном исследовании и даже в медицинской практике лечения СМА 5q в целом определяет необходимость продолженного всестороннего изучения безопасности применения и эффективности вирус-векторного препарата. Также необходимо обратить внимание на то, что в представленных случаях три пациента кратковременно получали пероральный препарат, модифицирующий сплайсинг гена *SMN2* (рисдиплам), что можно расценивать как факт дополнительной терапии, инициированной родителем

ми [8]. Результаты наблюдения за этими тремя пациентами требуют сопоставления с результатами наблюдения за больными со сходной тяжестью болезни и сходным временем начала терапии — как на монотерапии ризидипламом, так и на монотерапии онасемноген абепарвовексом. Ортопедические осложнения основного заболевания, которые успели сформироваться у ребенка до этиопатогенетической терапии, сохраняющаяся предрасположенность к ним ввиду патогенеза основного заболевания (мышечная слабость), часто асимметричный паттерн позы и реализации движений, недостаточный и ошибочный режим постурального контроля наряду с появившейся возможностью увеличения двигательной нагрузки после получения этиопатогенетической терапии в условиях продолженного роста скелета ребенка и увеличения его массы тела, вероятно, могут в дальнейшем оказать влияние на моторные функции пациента — спровоцировать их стагнацию и возможный дальнейший регресс.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ опыта применения генозаместительной терапии онасемноген абепарвовексом у детей со СМА 5q с оценкой безопасности и эффективности в реальной клинической практике остается важной задачей для медицинского сообщества. В настоящем сообщении показаны относительная безопасность применения генозаместительной терапии и ее эффективность за период наблюдения от 3 до 12 мес от момента однократного введения вирус-векторного препарата. Показана необходимость дальнейшего изучения механизмов развития индивидуальных нежелательных явлений, приверженного и длительного наблюдения пациентов после применения терапии. Результаты представленного исследования вносят

вклад в клинический опыт по лечению и наблюдению за пациентами со СМА 5q.

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Коллектив авторов выражает признательность семьям пациентов за предоставленные данные медицинской документации, архивные фото-/видеоданные, за добросовестное отношение к сбору данных анамнеза и за готовность к сотрудничеству.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors express gratitude to the patients' families for the provided medical data, archival photo and video, for their responsibility in history taking and for their willingness to cooperate.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

А.А. Кокорина

<https://orcid.org/0000-0001-5622-6226>

С.С. Никитин

<https://orcid.org/0000-0003-3292-2758>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. D'Amico A, Mercuri E, Tiziano FD, Bertini E. Spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:71. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-71>
2. Pino MG, Rich KA, Koeb SJ. Update on Biomarkers in Spinal Muscular Atrophy. *Biomark Insights.* 2021;16:11772719211035643. doi: <https://doi.org/10.1177/11772719211035643>
3. Gregoret C, Ottonello G, Chiarini MB, et al. Survival of patients with spinal muscular atrophy type 1. *Pediatrics.* 2013;131(5):e1509–e1514. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2012-2278>
4. Cances C, Vlodavets D, Comi GP, et al. Natural history of type 1 spinal muscular atrophy: a retrospective, global, multicenter study. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):300. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02455-x>
5. Barnerias C, Quijano S, Mayer M, et al. Multicentric study of medical care and practices in spinal muscular atrophy type 1 over two 10-year periods. *Arch Pediatr.* 2014;21(4):347–354. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2014.01.017>
6. Артемьева С.Б., Папина Ю.О., Шидловская О.А. и др. Опыт применения генозаместительной терапии препаратом Золгенсма (онасемноген абепарвовекс) в реальной клинической практике в России // *Нервно-мышечные болезни.* — 2022. — Т. 12. — № 1. — С. 29–38. — doi: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2022-12-1-00-00> [Artemyeva SB, Papina YuO, Shidlovskaya OA, et al. Experience of using gene replacement therapy with Zolgensma (onasemnogene abeparvovec) in real clinic practice in Russia. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases.* 2021;12(1):29–38. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2022-12-1-00-00>]
7. Невмержицкая К.С., Сапего Е.Ю., Морозова Д.А. Краткосрочная безопасность и эффективность онасемногена абепарвовекса у 10 пациентов со спинальной мышечной атрофией: когортное исследование // *Вопросы современной педиатрии.* — 2021. — Т. 20. — № 6S. — С. 589–594. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i6S.2367> [Nevmerzhietskaya KS, Sapego EYu,

- Morozova DA. Short-Term Safety and Efficacy of Onasemnogene Abeparvovec in 10 Patients with Spinal Muscular Atrophy: Cohort Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2021;20(6S):589–594. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i6S.2367>
8. Friesse J, Geitmann S, Holzwarth D, et al. Safety Monitoring of Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy with Onasemnogene Abeparvovec — A Single Centre Experience. *J Neuromusc Dis.* 2021;8(2):209–216. doi: <https://doi.org/10.3233/JND-200593>
9. Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q: клинические рекомендации. — Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2021. — 83 с. [Proksimal'naya spinal'naya myshechnaya atrofiya 5q: Clinical guidelines. Ministry of Health of the Russian Federation; 2021. 83 p. (In Russ).] Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/593_1. Ссылка активна на 22.12.2022.
10. Mercuri E, Pera MC, Brogna C. Neonatal hypotonia and neuromuscular conditions. *Handb Clin Neurol.* 2019;162:435–448. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64029-1.00021-7>
11. Инструкция по медицинскому применению препарата Эврисди. Регистрационное удостоверение № ЛП-006602 от 26.11.2020. [Instructions for medical use of the drug Evrysdi. Registration certificate № ЛП-006602 dated December 26, 2020. (In Russ).]
12. Инструкция по медицинскому применению препарата Золгенсма (раствор для инфузий). Регистрационное удостоверение № ЛП-007675 от 09.12.2021 [Instructions for medical use of the drug Zolgensma (solution for infusion). Registration certificate № ЛП-007675 dated December 09, 2021. (In Russ).]
13. Jablonka S, Hennlein L, Sendtner M. Therapy development for spinal muscular atrophy: perspectives and neurodegenerative disorders. *Neurol Res Pract.* 2022;4(1):2. doi: <https://doi.org/10.1186/s42466-021-00162-9>

Smartnet & PNCR ШКАЛА ОЦЕНКИ МОТОРНЫХ ФУНКЦИЙ ПРИ СМА БОЛЬНИЦЫ ХАММЕРСМИТ (HFMSE) 07/03/09							
ФИО			Дата рождения				
Дата оценки			Время, затраченное на обследование				
Дата операции на позвоночнике			Оценивающий специалист				
Пожалуйста, обведите наивысший уровень самостоятельных движений в настоящее время							ОК = ограничено контрактурой
НЕТ — Переворачивается — Ползает в положении сидя — Ползает на животе/четвереньках — Ходит с костылями/ходунками — Ходит с ортезом — Ходит самостоятельно							
Комментарии							
Проба	Инструкция	2	1	0	ОК	Б =	Комментарии
							Б = балл
1. Способность сидеть на скамье/стуле Может сидеть на краю скамьи или на скамье/полу Запишите лучший увиденный вариант	Ты можешь сидеть на скамье/стуле без опоры на руки, пока я считаю до 3? (Без опоры под спину/с опорой или без опоры ногами)	Может сидеть без опоры на руки, пока врач считает до 3 и более	Необходима опора на одну руку для удержания баланса, пока врач считает до 3	Необходима опора на обе руки для удержания баланса. Не способен сидеть			Элемент 1 Преобладающее положение позвоночника   Преобладающее положение нижних конечностей   
2. Способность сидеть с выпрямленными ногами Ноги прямые = колени могут быть согнуты, но коленные чашечки должны быть обращены вверх, лодыжки должны быть расположены не дальше чем в 10 см друг от друга	Ты можешь сидеть на полу/скамье с выпрямленными ногами без опоры на руки, пока я считаю до 3?	Может сидеть на полу/скамье с выпрямленными ногами без опоры на руки, пока врач считает до 3	Может сидеть на полу/скамье с выпрямленными ногами с опорой на одну руку, пока врач считает до 3	Может сидеть с выпрямленными ногами с опорой на обе руки, пока врач считает до 3. Или не способен сидеть с выпрямленными ногами			Обведите преобладающее положение позвоночника и нижних конечностей
3. Способность коснуться головы одной рукой в положении сидя Рука должна коснуться головы выше уровня ушей	Ты можешь коснуться одной рукой головы, не наклоняя голову?	Может дотронуться до головы одной рукой. Голова и туловище остаются в стабильном положении	Может дотронуться до головы рукой только наклонив голову	Не может достать до головы рукой, даже с помощью движения головы и туловища			Пр/Л
4. Способность коснуться головы двумя руками в положении сидя Руки должны коснуться головы выше уровня ушей.	Ты можешь коснуться головы обеими руками одновременно, не наклоняя голову?	Может положить кисти обеих рук на голову через стороны. Голова и туловище остаются в стабильном положении	Может положить кисти рук на голову, но только наклонив голову, наклонившись в сторону, перебирая руками или по одной	Не может поднести кисти обеих рук к голове			
5. Способность повернуться со спины на бок	Ты можешь повернуться со спины на бок в обоих направлениях? Постарайся не использовать руки	Может повернуться со спины на бок в обе стороны	Может повернуться со спины только на один бок (Пр/Л)	Не может повернуться ни на один бок			Плечи перпендикулярны поверхности мата. Туловище и бедра на одной линии
6. Способность перевернуться с живота на спину через правый бок	Ты можешь перевернуться с живота на спину в обоих направлениях?	Переворачивается на спину через правый бок без помощи рук	Переворачивается на спину, используя руку, чтобы оттолкнуться/подтянуть себя	Не может перевернуться на спину			
7. Способность перевернуться с живота на спину через левый бок		Переворачивается на спину через левый бок без помощи рук	Переворачивается на спину, используя руку, чтобы оттолкнуться/подтянуть себя	Не может перевернуться на спину			
8. Способность перевернуться со спины на живот через правый бок	Ты можешь перевернуться со спины на живот в обоих направлениях?	Переворачивается на живот через правый бок без помощи рук	Переворачивается на живот, используя руку, чтобы оттолкнуться/подтянуть себя	Не может перевернуться на живот			
9. Способность перевернуться со спины на живот через левый бок		Переворачивается на живот через левый бок без помощи рук	Переворачивается на живот, используя руку, чтобы оттолкнуться/подтянуть себя	Не может перевернуться на живот			

Проба	Инструкция	2	1	0	ОК	Б =	Комментарии
							Б = балл
10. Способность лечь из положения сидя	Ты можешь лечь из положения сидя, контролируя свои движения?	Может лечь, контролируя свои движения — через положение лежа на боку или держась за одежду	Может лечь, но заваливается вперед или перекачивается на бок	Не может лечь или падает на спину			
11. Способность встать в упор на предплечья	Ты можешь подняться на локтях и удерживать это положение, пока я считаю до 3?	Может приподняться на локтях с поднятой головой и удерживать данное положение, пока врач считает до 3	Если придать пациенту необходимое положение, удерживает его, пока врач считает до 3	Невыполнимо			
12. Способность поднять голову из положения лежа на животе	Ты можешь поднять голову и удерживать ее, держа руки вдоль тела, пока я считаю до 3?	Может поднять голову из положения лежа на животе, держа руки вдоль туловища, и удерживать ее, пока врач считает до 3	Может поднять голову, вытянув руки вперед, и удерживать ее, пока врач считает до 3	Невыполнимо			
13. Способность встать в упор на прямые руки	Ты можешь подняться на выпрямленных руках и удерживать позу, пока я считаю до 3 ?	Способен принять упор на прямые руки с поднятой головой и удерживать положение, пока врач считает до 3	Способен удерживать упор на прямые руки, пока врач считает до 3, если ему придать данное положение	Невыполнимо			
14. Способность сесть из положения лежа	Ты можешь сесть из положения лежа, не переворачиваясь на живот?	Способен сесть через положение лежа на боку	Переворачивается на живот или лицом к полу	Невыполнимо			
15. Способность встать на четвереньки	Ты можешь встать на четвереньки с поднятой головой и удерживать это положение, пока я считаю до 3?	Способен встать на четвереньки с поднятой головой и удерживать это положение, пока врач считает до 3	Если придать пациенту положение на четвереньках, удерживает его, пока врач считает до 3	Невыполнимо			
16. Способность ползать	Ты можешь проползти вперед?	Способен ползти вперед, делая два и более цикла движений рук и ног	Делает только один цикл движений рук и ног	Невыполнимо			
17. Способность поднять голову, лежа на спине	Ты можешь поднять голову, чтобы посмотреть на пальцы ног, и удерживать ее, оставляя руки скрещенными, пока я считаю до 3?	В положении лежа на спине голова должна быть поднята по средней линии туловища. Достает подбородком до грудной клетки. Удерживает положение, пока врач считает до 3	Голова поднимается с помощью бокового сгибания или без сгибания шеи. Удерживает положение, пока врач считает до 3	Невыполнимо			
18. Способность стоять с поддержкой	Ты можешь стоять, используя одну руку для опоры, пока я считаю до 3?	Может стоять, используя одну руку для опоры, пока врач считает до 3	Может стоять с минимальной поддержкой туловища (не на уровне бедер), пока врач считает до 3	Может стоять, используя одну руку для опоры, пока врач считает до 3, однако требуется дополнительная поддержка на уровне колен/бедер. Или не способен стоять			
19. Способность стоять без поддержки	Ты можешь стоять без поддержки, пока я считаю до 3?	Может стоять самостоятельно, пока врач считает до 3	Может стоять самостоятельно, пока врач считает до 3	Может стоять только кратковременно (менее, чем пока врач считает до 3). Или не способен стоять			

Проба	Инструкция	2	1	0	ОК	Б =	Комментарии
							Б = балл
20. Способность ходить	Ты можешь ходить без посторонней помощи и без помощи вспомогательных устройств? Покажи, пожалуйста	Способен сделать более 4 шагов без посторонней помощи	Способен сделать от 2 до 4 шагов без посторонней помощи	Невыполнимо			
ОЦЕНКА		Кол-во оценок 2 =	Кол-во оценок 1 =	Кол-во оценок 0 =	ИТОГО = /40		
Комментарии							

PNCR РАСШИРЕННАЯ ШКАЛА ОЦЕНКИ МОТОРНЫХ ФУНКЦИЙ ПРИ СМА БОЛЬНИЦЫ ХАММЕРСМИТ (HFMSE) 07/03/09							
дополнительный модуль							
Тест	Инструкция	2	1	0	ОК	Б =	Комментарии
							Б = балл
21. Способность согнуть правую ногу в бедре из положения лежа на спине	Ты можешь прижать правое колено к груди?	Достигнуто полное сгибание бедра	Частичное сгибание правой ноги в бедре и колене (более 10% диапазона движений в суставе)	Невыполнимо			
22. Способность согнуть левую ногу в бедре из положения лежа на спине	Ты можешь прижать левое колено к груди?	Достигнуто полное сгибание бедра	Частичное сгибание левой ноги в бедре и колене (более 10% диапазона движений в суставе)	Невыполнимо			
23. Способность перейти из положения стоя на коленях в положение стоя на правом колене	Ты можешь поднять левую ногу так, чтобы левая стопа стояла на полу, без помощи рук и стоять в таком положении, пока я считаю до 10	Руки использовались при смене положения, не использует руки после принятия позы стоя на одном колене, пока врач считает до 10	Удерживает положение на одном колене с помощью рук, пока врач считает до 10	Невыполнимо			
24. Способность перейти из положения стоя на коленях в положение стоя на левом колене	Ты можешь поднять правую ногу так, чтобы правая стопа стояла на полу, без помощи рук и стоять в таком положении, пока я считаю до 10?	Руки использовались при смене положения, не использует руки после принятия позы стоя на одном колене, пока врач считает до 10	Удерживает положение на одном колене с помощью рук, пока врач считает до 10	Невыполнимо			
25. Способность встать из положения стоя на коленях, начиная с левой ноги	Ты можешь встать из этого положения, начиная с левой ноги, без помощи рук? Может потребоваться демонстрация	Способен встать без помощи рук	Способен перенести вес с обеих коленей (с помощью или без помощи рук)	Невыполнимо			
26. Способность встать из положения стоя на коленях, начиная с правой ноги	Ты можешь встать из этого положения, начиная с правой ноги, без помощи рук? Может потребоваться демонстрация	Способен встать без помощи рук	Способен перенести вес с обеих коленей (с помощью или без помощи рук)	Невыполнимо			
27. Способность сесть из положения стоя	Ты можешь сесть на пол, контролируя свои движения? Постараться не использовать руки	Способен сесть без помощи рук или падений	Садится на пол с помощью рук или падает	Невыполнимо			
28. Способность присесть	Ты можешь присесть? Представь, что ты садишься на очень низкий стул	Приседает без помощи рук (сгибание ног не менее чем на 90°)	Приседает (более чем на 10%) с помощью рук	Не может присесть			
29. Способность прыгнуть вперед на 12 дюймов (30 см)	Ты можешь прыгнуть как можно дальше, отталкиваясь обеими ногами, от этой линии в сторону другой линии?	Прыгает не меньше чем на 12 дюймов (30 см), отталкиваясь двумя ногами одновременно	Прыгает на расстояние 2–11 дюймов (5–28 см), отталкиваясь двумя ногами одновременно	Не способен прыгнуть, отталкиваясь двумя ногами одновременно			

Н.В. Бучинская¹, Н.Д. Вашакмадзе^{2, 3}, Н.В. Журкова^{2, 4}, Л.С. Сорокина⁵, Л.К. Михайлова², Л.С. Намазова-Баранова^{2, 3}, Е.Ю. Захарова⁴, В.И. Ларионова⁶, М.М. Костик⁵

¹ СПб ГКУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)», Санкт-Петербург, Российская Федерация

² НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

³ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

⁴ МГНЦ им. академика Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация

⁵ Санкт-Петербургский ГПМУ, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁶ СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Как не пропустить аттенуированные формы мукополисахаридоза среди суставных форм ювенильного артрита: разработка диагностического алгоритма на основании данных многоцентрового ретроспективного исследования

Контактная информация:

Бучинская Наталья Валерьевна, кандидат медицинских наук, врач-генетик консультативного отделения СПб ГКУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)»

Адрес: 194044, Санкт-Петербург, ул. Тобольская, 5, тел.: +7 (812) 241-24-84, e-mail: nbuchinskaia@gmail.com

Статья поступила: 04.11.2022, принята к печати: 16.12.2022

Обоснование. Дифференциальная диагностика аттенуированных форм мукополисахаридоза (МПС) с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) довольно затруднительна вследствие их схожести. **Цель исследования** — разработать простые диагностические критерии (ДК), которые позволят дифференцировать МПС и ЮИА для ранней диагностики МПС. **Методы.** Ретроспективное многоцентровое исследование, которое включало анализ клинических данных (поражение суставов, сердца, органа зрения, тугоухость, наличие грыж, задержка психомоторного развития, шумное дыхание, нарушение осанки, макроцефалия, гепатомегалия, спленомегалия, задержка роста) и лабораторных показателей (уровень СОЭ, С-реактивного белка (СРБ), гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов) у пациентов с МПС ($n = 41$) и пациентов с полиартикулярным серонегативным ЮИА ($n = 255$). Эти показатели позволили дифференцировать оба заболевания и использовались для создания ДК. **Результаты.** У пациентов с МПС отмечались более ранний возраст манифестации заболевания, преобладание мужского пола, задержка роста и низкая масса тела, низкий уровень маркеров воспаления (лейкоциты, тромбоциты и СОЭ), более частое вовлечение в патологический процесс суставов, особенно шейного отдела позвоночника, суставов верхних конечностей, тазобедренных суставов, суставов стопы. Распространенность поражения глаз была одинаковой при обеих нозологиях, однако структура поражения различалась. У пациентов с ЮИА отмечались увеит и его осложнения, а у пациентов с МПС — помутнение роговицы и катаракта. В большинстве случаев различий в уровнях СРБ не наблюдалось. Основным диагностическим критерием МПС было наличие более чем одного внеартикулярного проявления в сочетании с полиартикулярным поражением. В состав ДК были включены следующие 5 критериев: $\text{СОЭ} \leq 11$ мм/ч (38 баллов), $\text{рост} \leq -2,0$ SD (20 баллов), возраст манифестации суставных проявлений $\leq 1,1$ года (24 балла), мужской пол (15 баллов), симметричное ограничение движений в локтевых суставах (29 баллов). Сумма > 38 баллов свидетельствовала о наличии у пациента МПС и позволила дифференцировать МПС и ЮИА с чувствительностью в 92,7% и специфичностью в 91,0%. **Заключение.** Разработанные ДК могут использоваться для дифференциальной диагностики легких форм МПС и ЮИА наряду с рутинными диагностическими процедурами. ДК позволяют выделить группу пациентов с суставным поражением, которым необходимо исключение МПС.

Ключевые слова: мукополисахаридоз, ювенильный идиопатический артрит, артропатия, диагностические критерии

Для цитирования: Бучинская Н.В., Вашакмадзе Н.Д., Журкова Н.В., Сорокина Л.С., Михайлова Л.К., Намазова-Баранова Л.С., Захарова Е.Ю., Ларионова В.И., Костик М.М. Как не пропустить аттенуированные формы мукополисахаридоза среди суставных форм ювенильного артрита: разработка диагностического алгоритма на основании данных многоцентрового ретроспективного исследования. *Вопросы современной педиатрии*. 2022;21(6S):548–557. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i6S.2488>

ОБОСНОВАНИЕ

Мукополисахаридозы (МПС) — это группа редких лизосомных болезней накопления с тяжелым прогрессирующим течением и мультисистемным поражением. МПС вызываются мутациями в генах, ответственных за синтез лизосомных ферментов, отвечающих за деградацию гликозаминогликанов (ГАГ) [1, 2].

Все МПС характеризуются непрерывным прогрессирующим течением, вовлечением в патологический процесс головного мозга, печени, селезенки, опорно-двигательной системы, сердечно-сосудистой системы, развитием туннельного синдрома, задержкой психомоторного и интеллектуального развития. Все типы МПС связаны с дефектами специфических лизосомных ферментов [3, 4].

Широкая распространенность суставного поражения приводит к ошибочной диагностике МПС в пользу ЮИА, особенно у пациентов с легкими формами МПС без значительного огрубления черт лица. Легкие формы МПС характеризуются поздним началом заболевания с преобладающим вовлечением в патологический процесс суставов и медленным прогрессированием системных проявлений [5]. Ошибочная диагностика пациентов с МПС как пациентов с ЮИА приводит к неэффективному

и необоснованному применению противоревматических препаратов и позднему началу ферментозаместительной терапии (ФЗТ). Раннее начало ФЗТ имеет решающее значение для снижения темпов прогрессирования МПС и достижения хороших результатов лечения [4]. Пациенты с полиартикулярным серонегативным ЮИА могут иметь медленное начало заболевания, постепенное прогрессирование и преобладание функциональных нарушений над болью и отеком [6]. Подобный клинический вариант с низкой воспалительной активностью и мягким Гурлер-фенотипом может быть основной причиной неправильной диагностики ЮИА у пациентов с МПС [5].

Цель исследования

Разработать простые диагностические критерии (ДК), которые позволят дифференцировать МПС и ЮИА для ранней диагностики МПС.

МЕТОДЫ

В ходе ретроспективного наблюдательного многоцентрового описательного когортного исследования собраны и проанализированы данные медицинских карт пациентов с легкими формами МПС I, II и VI типов, у которых отмечались изменения в суставах (обязательное

Natalia V. Buchinskaya¹, Nato V. Vashakmadze^{2, 3}, Natalia V. Zhurkova^{2, 4}, Lubov S. Sorokina⁵, Liudmila K. Mikhaylova², Leyla S. Namazova-Baranova^{2, 3}, Ekaterina Yu. Zakharova⁴, Valentina I. Larionova⁶, Mikhail M. Kostik⁵

¹ Saint-Petersburg State Medical Diagnostic Center (Genetic medical center), Saint-Petersburg, Russian Federation

² Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ Research Centre for Medical Genetics n.a. N.P. Bochkov, Moscow, Russian Federation

⁵ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

⁶ North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

How to Distinguish Attenuated Forms of Mucopolysaccharidosis and Articular Forms of Juvenile Arthritis: Development of Diagnostic Algorithm Based on the Data from Multicenter Retrospective Study

Background. Differential diagnosis of attenuated forms of mucopolysaccharidosis (MPS) and juvenile idiopathic arthritis (JIA) can be challenging due to their similarities. **Objective.** The aim of the study is to create simple diagnostic criteria (DScore) that would allow to differentiate MPS from JIA for earlier MPS diagnosis. **Methods.** The retrospective multicenter study included analysis of clinical (joint, heart, eye involvement, hearing loss, hernias, psychomotor delay, noisy breathing, posture disorders, macrocephaly, hepatomegaly, splenomegaly, and growth delay) and laboratory data (ESR, CRP, hemoglobin, WBC, and platelets) from MPS patients (n = 41) and from rheumatoid factor-negative polyarticular category of JIA patients (n = 255). These variables allowed to differentiate both conditions and were used to create DScore. **Results.** Patients with MPS had younger onset age, male predominance, height and weight delay, lower inflammation markers (WBC, platelets, and ESR), and usually involved joints, especially cervical spine, upper limbs joints, hip, and small foot joints. The prevalence of eye involvement was similar for both diseases, however, the type of involvement was different. JIA patients had uveitis and its complications and MPS patients — corneal opacity and cataract. No differences in CRP levels were revealed in most cases. The major diagnostic criterion of MPS was the presence of more than one extra-articular manifestation associated with polyarticular involvement. DScore has included 5 following criteria: ESR ≤ 11 mm/h (38 points), height ≤ -2.0 SD (20 points), onset age of articular manifestations ≤ 1.1 year (24 points), male gender (15 points), and symmetrical limitation of movements in elbow joints (29 points). The sum > 38 points allowed us to differentiate MPS and JIA with sensitivity of 92.7% and specificity of 91.0%. **Conclusion.** This DScore can be used for differential diagnosis of mild MPS and JIA alongside with routine diagnostic procedures. DScore allows us to identify a group of patients with joint involvement who require MPS exclusion.

Keywords: mucopolysaccharidosis, juvenile idiopathic arthritis, arthropathy, diagnostic criteria

For citation: Buchinskaya Natalia V., Vashakmadze Nato V., Zhurkova Natalia V., Sorokina Lubov S., Mikhaylova Liudmila K., Namazova-Baranova Leyla S., Zakharova Ekaterina Yu., Larionova Valentina I., Kostik Mikhail M. How to Distinguish Attenuated Forms of Mucopolysaccharidosis and Articular Forms of Juvenile Arthritis: Development of Diagnostic Algorithm Based on the Data from Multicenter Retrospective Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2022;21(6S):548–557. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i6S.2488>

условие) без грубых изменений черт лица, и пациентов с полиартикулярным серонегативным ЮИА. Сведения о 165 пациентах с различными типами МПС были взяты из баз данных университетских клиник России (Москва, Санкт-Петербург). Были отобраны пациенты с аттенуированными формами МПС и пациенты с полиартикулярными вариантами ЮИА. Для проведения сравнительного анализа были использованы данные по пациентам с полиартикулярным серонегативным ЮИА из базы Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета ($n = 753$) за 10 лет. Остальные категории ЮИА, а также пациенты с сопутствующими заболеваниями (псориаз, воспалительные заболевания кишечника), не были включены в настоящее исследование, за исключением пациентов с ЮИА и активным увеитом или его осложнениями. Диагнозы МПС и ЮИА выставлялись согласно существующим критериям [1, 6]. Диагноз МПС требовал генетического и биохимического подтверждения (активность лизосомных ферментов и экскреция ГАГ с мочой).

Из историй болезни была отобрана следующая медицинская информация: демографические показатели (возраст, пол), клиническая картина (поражение суставов, сердца, органа зрения, тугоухость, наличие грыж, задержка психомоторного развития, шумное дыхание, нарушение осанки, макроцефалия, гепатоспленомегалия, задержки роста) и лабораторные данные (общий анализ крови, гемоглобин, тромбоциты, С-реактивный белок (СРБ)). Каждый клинический симптом равнялся одному баллу, сумма всех вышеупомянутых внесуставных проявлений составляла число внесуставных проявлений (ЧВП) и варьировала от 1 до 10 баллов. Увеит и его осложнения у пациентов с ЮИА рассматривали как внесуставное проявление.

Дизайн исследования

Ретроспективное наблюдательное многоцентровое описательное когортное исследование.

Условия проведения исследования

Сведения о 165 пациентах с различными типами МПС были взяты из баз данных университетских клиник России: ГБОУ ВО СПбГПМУ (Санкт-Петербург) и НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» (Москва). Были отобраны участники с аттенуированными формами МПС ($n = 41$) с мая 2020 по апрель 2021 г. и с полиартикулярными вариантами ЮИА ($n = 255$) с января 2007 по декабрь 2016 г., последние — из базы пациентов с ювенильным идиопатическим артритом Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета ($n = 753$) за 10 лет.

Критерии соответствия

Пациенты с аттенуированными формами МПС и пациенты с полиартикулярными вариантами ЮИА.

Для проведения сравнительного анализа мы использовали данные по пациентам с полиартикулярным серонегативным ЮИА. Остальные категории ЮИА, а также пациенты с сопутствующими заболеваниями (псориаз, воспалительные заболевания кишечника) не были включены в настоящее исследование, за исключением пациентов с ЮИА и активным увеитом или его осложнениями.

Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

Диагнозы МПС и ЮИА выставлялись согласно существующим критериям [1, 6]. Диагноз МПС требовал генетического и биохимического подтверждения (активность лизосомных ферментов и экскреция ГАГ с мочой).

Данные о диагнозе и сведения о пациентах получены из медицинской документации (истории болезни).

Подбор участников в группы

Группы: пациенты с аттенуированными формами МПС ($n = 41$), пациенты с полиартикулярными вариантами ЮИА ($n = 255$).

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Разработка диагностических критериев (ДК), которые позволят дифференцировать МПС и ЮИА с целью ранней диагностики МПС.

Методы измерения целевых показателей

Целевые показатели устанавливали на основании данных, полученных из вторичных источников информации (из медицинской документации).

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Статистические методы

Статистический анализ проводился с помощью программного обеспечения STATISTICA, версия 10.0 (StatSoft Inc., США). Все количественные переменные проверялись с использованием критерия Колмогорова – Смирнова: нормального распределения выявлено не было. Количественные переменные представлены медианой (Me) и межквартильным размахом [25%; 75%]. Качественные переменные представлены в виде долей. Утерянные данные не были включены в анализ. Для сравнения качественных переменных использовались критерий согласия Пирсона или точный критерий Фишера для признаков с частотой < 5 . Сравнение двух количественных переменных проводили с использованием критерия Манна – Уитни. Способность каждой переменной различать МПС и ЮИА оценивалась с помощью анализа чувствительности и специфичности, ROC-анализа (площадь под ROC-кривой) и с помощью расчета отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ) для выявленных пороговых значений для непрерывных переменных. Мы выбирали наиболее подходящее среднее значение, полученное при помощи ROC-анализа на основании параметров чувствительности и специфичности. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым. При однофакторном анализе каждая из интересующих переменных, ассоциированная с диагнозом МПС, была включена в множественную логистическую модель. Бинарные переменные, включенные в модель (например, пол или поражение локтевого сустава), были закодированы как присутствующие или отсутствующие. Пороговое значение рассчитывали с помощью ROC-анализа, значение, при котором чувствительность и специфичность были максимальными, сохранялось. Для каждой переменной, которая была статистически

значимо связана с результатом логистической регрессии, диагностическим правилом было умножение бета-значения для каждого диапазона на 100 и округление до ближайшего целого числа.

Этическая экспертиза

Авторами были получены письменные согласия согласно Хельсинкской декларации. Этический комитет Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (протокол № 11/10 от 23.11.2020) утвердил протокол для данного ретроспективного исследования. Все пациенты или их представители (для пациентов младше 15 лет) дали согласие на анонимное использование информации.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

Формирование выборки исследования представлено на рис. 1.

Характеристики выборки (групп) исследования

Характеристика пациентов с МПС

Подгруппа пациентов с МПС включала в себя 14 пациентов с МПС I типа, 15 — с МПС II типа и 12 — с МПС VI типа. Среди пациентов с МПС I типа отмечались фенотипы Гурлер – Шейе ($n = 5$) и Шейе ($n = 9$). В дебюте заболевания у 58,3% участников (средний возраст 2,0 года) отмечались изменения в суставах, что привело к ошибочной диагностике ЮИА у трети пациентов с МПС. У 35 пациентов (85,4%) отмечалось как минимум одно внесуставное проявление, а у 6 (14,6%) не имелось каких-либо внесуставных проявлений на момент установления диагноза МПС. Три пациента (7,3%) были из семей с установленным диагнозом МПС у старшего sibsa. Деформация позвоночника была единственным внесуставным проявлением у 5 (12,2%) участников. Все клинические проявления у пациентов с МПС представлены в табл. 1.

Основные результаты исследования

Клинические различия между МПС и ЮИА

У пациентов с МПС отмечались более ранний возраст манифестации заболевания, преобладание мужского пола, более низкий рост и масса тела с более

высоким индексом массы тела (ИМТ). У пациентов с МПС отмечалось большее количество пораженных суставов, чем у пациентов с ЮИА. У пациентов с МПС отмечались симметричные ограничения движений преимущественно в суставах верхних конечностей. Вовлечение в патологический процесс шейного отдела позвоночника, плечевых, локтевых, лучезапястных, пястно-фаланговых, межфаланговых (особенно дистальных), бедренных, коленных суставов и суставов пальцев стоп встречалось чаще у пациентов с МПС.

У участников с МПС отмечались различные внесуставные проявления, тогда как у пациентов с ЮИА выявлено только поражение глаз. У пациентов и с ЮИА, и с МПС были выявлены случаи катаракты, глаукомы, помутнения роговицы, но только у участников с ЮИА данные изменения были связаны с увеитом (табл. 2).

Различия в лабораторных показателях

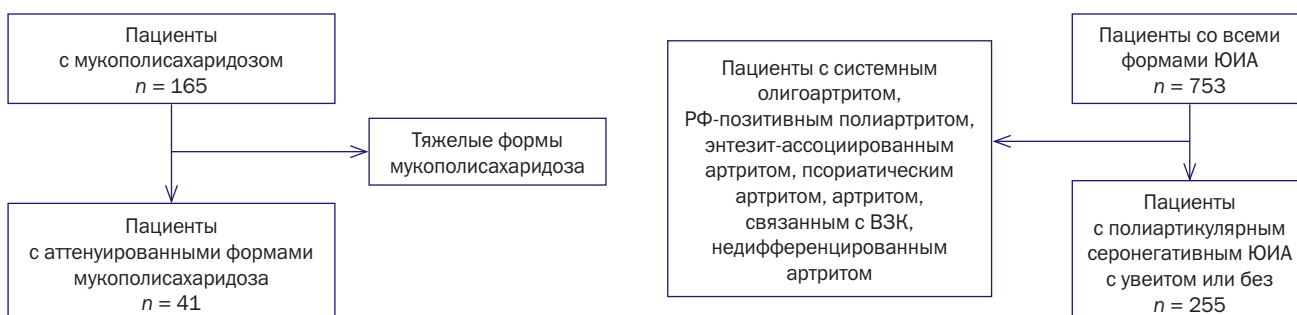
У пациентов с МПС отмечались более низкие маркеры воспаления (СОЭ, лейкоциты, тромбоциты) и более высокий уровень гемоглобина. Различий в уровнях СРБ в исследуемых группах выявлено не было (см. табл. 2).

Создание модели дифференциальной диагностики

На следующем этапе отобрали статистически значимые количественные и качественные переменные и определили для них чувствительность, специфичность и ОШ (табл. 3). Затем были отобраны клинически значимые параметры с самой высокой чувствительностью, специфичностью и значением ОШ. Мы исключили все повторяющиеся параметры. В результате многофакторного анализа были выделены 5 критериев ($\text{СОЭ} \leq 11 \text{ мм/ч}$, $\text{рост} \leq -2,0 \text{ SD}$, $\text{возраст дебюта} \leq 1,0 \text{ года}$, мужской пол и симметричное поражение локтевых суставов), позволяющих дифференцировать легкие аттенуированные формы МПС от суставных форм ЮИА. ДК для МПС > 38 баллов позволили дифференцировать пациентов с МПС и ЮИА с чувствительностью в 92,7% и специфичностью в 91,0% (площадь под кривой (AUC) = 0,977 (95% ДИ 0,953; 0,991)) (табл. 4, рис. 2). Псевдо- R^2 показатель для модели составил 0,884, $p = 2 \times 10^{-20}$. Максимально возможные баллы, присвоенные критериям, варьировали от 15 (мужской пол) до 38 ($\text{СОЭ} \leq 11 \text{ мм/ч}$)

Рис. 1. Формирование выборки исследования

Fig. 1. Study sampling



Примечание. РФ — ревматоидный фактор; ВЗК — воспалительные заболевания кишечника; ЮИА — ювенильный идиопатический артрит.

Note. RF (ПФ) — rheumatoid factor; IBD (ВЗК) — inflammatory bowel disease; JIA (ЮИА) — juvenile idiopathic arthritis.

Таблица 1. Системные (внесуставные) проявления у пациентов с легкими формами МПС в момент манифестации заболевания и в момент постановки диагноза

Table 1. Systemic (extra-articular) manifestations in patients with attenuated forms of MPS at the disease onset and at the time of diagnosis

Симптомы	Частота симптомов в дебюте заболевания, n (%)	Частота симптомов в момент постановки диагноза, n (%)
Возраст, годы, Me (25%; 75%)	2,0 (0,6; 3,0)	7,6 (4,6; 11,9)
Поражение глаз, n (%)	8 (19,5)	25 (61,0)
Поражение сердца: • изменение клапанов, n (%) • кардиомиопатия, n (%)	5 (12,2) – –	35 (85,4) 34 (83,0) 17 (41,5)
Ринит/отит, n (%)	12 (29,3)	29 (70,7)
Мягкий Гурлер-фенотип, n (%)	8 (19,5)	34 (82,9)
Гепатоспленомегалия, n (%)	18 (43,9)	7 (17,1)
Спленомегалия, n (%)	–	7 (17,1)
Гепатомегалия	–	20 (48,8)
Макроцефалия, n (%)	–	24 (58,5)
Короткая шея, n (%)	–	27 (65,9)
Шумное дыхание, n (%)	–	9 (22,0)
Деформации позвоночника и грудной клетки, n (%)	18 (43,9)	23 (56,1)
Нарушение осанки, n (%)	–	35 (85,4)
Дисплазия тазобедренных суставов, n (%)	–	17 (41,5)
Тугоухость, n (%)	0	18 (43,9)
Грыжи, n (%)	12 (29,3)	22 (53,7)
Изменения суставов в дебюте заболевания	24 (58,5)	–
Изменения суставов кисти в дебюте заболевания	19 (46,3)	–
Диагноз ЮИА в дебюте заболевания	8 (19,5)	–

Примечание. ЮИА — ювенильный идиопатический артрит.

Note. JIA (ЮИА) — juvenile idiopathic arthritis.

(см. табл. 4). Неполным данным присваивалось 0 баллов. Диагностическое правило было определено следующим образом: большими критериями были полиартикулярное поражение и наличие более одного внесуставного проявления. При отсутствии внесуставных проявлений требуется набрать более 38 баллов по вышеперечисленным малым критериям: СОЭ ≤ 11 мм/ч (38 баллов), рост $\leq -2,0$ SD (20 баллов), возраст манифестации $\leq 1,0$ года (24 балла), мужской пол (15 баллов), симметричное поражение локтевых суставов (29 баллов).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В настоящем исследовании мы разработали диагностический инструмент, который может помочь в ранней дифференциальной диагностике аттенуированных форм МПС и ЮИА и расширить показания для скрининга на МПС.

Ограничения исследования

Ограничениями являются ретроспективный вариант исследования и отсутствие некоторых данных в медицинских картах. Ревматологи не всегда предоставляют информацию о некоторых фенотипических признаках (таких как дисморфия лица, короткая шея или кифоз, наличие грыж) или поражении внутренних органов (ульт-

развуковое исследование сердца, печени и селезенки не является обязательным для несистемных форм ЮИА), тогда как специалисты, занимающиеся метаболическими заболеваниями, не всегда детализируют суставное поражение. Обязательным в практике ведения пациента с ЮИА является осмотр ревматолога, что нашло отражение в расчете числа внесуставных проявлений. Все это могло повлиять на результаты проведенного исследования.

Интерпретация результатов исследования

Задержка диагностики МПС зачастую зависит от тяжести заболевания. М. Веck и соавт. (2014) показали, что задержка диагностики составляла от 6 мес для синдрома Гурлер, до 2–4 лет для синдрома Гурлер – Шейе, до 4–8 лет для синдрома Шейе. Более ранняя диагностика легких форм МПС позволит избежать ненужного назначения противоревматических препаратов и снизить скорость прогрессирования заболевания, а также улучшить прогноз и качество жизни пациентов [7]. Аттенуированные формы МПС требуют широкой дифференциальной диагностики с привлечением различных специалистов, особенно педиатров, детских ревматологов и ортопедов. Именно поэтому эффективный диагностический инструмент был бы особенно полезен для этих специалистов.

Таблица 2. Сравнение полиартикулярных форм ЮИА и легких форм МПС
Table 2. Comparison of polyarticular forms of JIA and attenuated forms of MPS

Показатель	МПС (n = 41)	ЮИА (n = 255)	p
Демографические показатели			
Возраст манифестации, лет, Me (25%; 75%)	1,0 (0,6; 3,0)	4,7 (2,1; 8,8)	0,0000001
Пол, женский, n (%)	16 (39,0)	186 (72,9)	0,00002
Антропометрические данные			
Рост, SD, Me (25%; 75%)	–1,0 (–3,1; –0,6)	0,0 (–0,9; –0,8)	0,001
Масса тела, SD, Me (25%; 75%)	–0,65 (–2,5; 0,3)	0,19 (–0,6; 1,0)	0,005
ИМТ, %, Me (25%; 75%)	107,6 (98,8; 113,9)	50,7 (20,4; 80,5)	0,0000001
ИМТ, SD, Me (25%; 75%)	1,0 (0,0; –2,0)	0,0 (–0,9; 0,8)	0,004
Активность воспалительного процесса			
СОЭ, мм/ч, Me (25%; 75%)	6,0 (3,0; 8,0)	8,0 (4,0; 19,0)	0,030
СРБ, мг/л, Me (25%; 75%)	1,4 (0,0; 3,2)	1,5 (0,0; 6,6)	0,120
Лейкоциты × 10 ⁹ /л, Me (25%; 75%)	6,1 (5,3; 7,7)	7,2 (6,0; 9,1)	0,018
Тромбоциты × 10 ⁹ /л, Me (25%; 75%)	228 (197,0; 293)	328 (275; 400)	0,0000001
Гемоглобин, г/л, Me (25%; 75%)	129 (121; 138)	123 (116; 130)	0,0000001
Вовлечение суставов			
Вовлеченные суставы, Me (25%; 75%)	39,0 (10,0; 42,0)	11,0 (7,0; 18,0)	0,0000001
Шейный отдел позвоночника, n (%)	15 (36,6)	48 (18,8)	0,01
Височно-нижнечелюстной, n (%)	0 (0)	24 (9,4)	0,108
Грудино-ключичный, n (%)	0 (0,0)	6 (2,4)	0,44
Плечевой, n (%)	28 (68,3)	27 (10,6)	0,000001
Локтевой, n (%)	37 (90,2)	60 (23,6)	0,000001
Лучезапястный, n (%)	34 (82,9)	114 (44,7)	0,000006
Пястно-фаланговый, n (%)	30 (73,2)	114 (44,7)	0,0007
Проксимальный межфаланговый, n (%)	30 (73,2)	125 (49,0)	0,004
Дистальный межфаланговый, n (%)	30 (73,2)	41 (16,1)	0,0000001
Тазобедренный, n (%)	24 (58,5)	49 (19,2)	0,0000001
Остеоартрит тазобедренного сустава, n (%)	8/24 (32,0)	13/49 (26,5)	0,620
Крестцово-подвздошное сочленение, n (%)	0 (0)	7 (2,8)	0,283
Коленный, n (%)	37 (90,2)	200 (78,4)	0,088
Голеностопный, n (%)	19/25 (76,0)	167 (65,5)	0,288
Подтаранный, n (%)	0/25 (0)	38 (14,9)	0,038
Плюсне-предплюсневые, n (%)	0/25 (0)	26 (10,2)	0,094
Плюсне-фаланговые, n (%)	10/25 (40,0)	53 (20,8)	0,028
Суставы пальцев стопы, n (%)	10/25 (40,0)	51 (20,0)	0,021
Внесуставные проявления			
Заболевания глаз при манифестации, n (%)	7 (17,1)	32 (12,6)	0,432
Число внесуставных проявлений, Me (25%; 75%)	5 (4; 7)	0 (0; 0)	0,0000001

Примечание. МПС — мукополисахаридоз; ЮИА — ювенильный идиопатический артрит. ИМТ — индекс массы тела; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок. SD — стандартное отклонение; Me — медиана.

Note. MPS (МПС) — mucopolysaccharidosis; JIA (ЮИА) — juvenile idiopathic arthritis. BMI (ИМТ) — body mass index; ESR (СОЭ) — erythrocyte sedimentation rate; CRP (СРБ) — C-reactive protein. SD — standard deviation; Me — median.

Поражение суставов и туннельный синдром являются распространенными проявлениями МПС I типа, которые значительно влияют на качество жизни пациентов как с тяжелыми, так и с легкими формами заболевания [8]. Целью представленной работы было облегчение ранней

диагностики не только тяжелых форм МПС, при которых уже на ранних стадиях выявляются и другие внесуставные проявления, но и легких форм МПС, при которых диагностика зачастую затруднительна и вследствие этого несвоевременна.

Таблица 3. Чувствительность, специфичность и ОШ критериев для дифференциации легких форм МПС и полиартикулярных форм ЮИА*
Table 3. Sensitivity, specificity, and OR values of criteria for differentiating of attenuated forms of MPS and polyarticular JIA*

Показатель	Se	Sp	ОШ (95% ДИ)	p
Демографические показатели				
Мужчины	61,0	72,9	4,2 (2,1; 8,4)	0,000015
Возраст манифестации ≤ 1 года	56,7	95,7	28,2 (10,5; 76,3)	0,000001
Антропометрические данные				
Рост ≤ −2,0 SD	45,2	95,4	17,2 (6,3; 46,8)	0,0000001
Масса тела ≤ −1,0 SD	48,4	85,2	5,4 (2,2; 13,0)	0,000008
Индекс массы тела ≥ 1 SD	61,3	78,9	2,7 (1,1; 6,3)	0,000004
Лабораторные данные				
СОЭ ≤ 11 мм/ч	96,6	38,5	182 (22,2; 1490,5)	0,0000001
Вовлечение суставов				
Шейный отдел позвоночника	36,6	81,2	2,5 (1,2; 5,1)	0,01
Плечевой	70,0	89,4	19,7 (9,0; 43,2)	0,000001
Локтевой	90,2	76,4	29,9 (10,2; 87,3)	0,000001
Лучезапястный	90,2	55,3	6,0 (2,6; 14,1)	0,000006
Пястно-фаланговые	73,2	55,3	2,8 (1,4; 5,9)	0,0007
Проксимальные межфаланговые	73,2	51,0	2,8 (1,4; 5,9)	0,004
Дистальный межфаланговый	73,2	83,9	14,2 (6,6; 30,7)	0,0000001
Тазобедренный	58,5	80,8	5,9 (3,0; 11,9)	0,0000001
Таранно-пяточный	-	85,1	5,9 (3,0; 11,9)	0,038
Плюсне-фаланговые	40,0	79,2	2,5 (1,1; 6,0)	0,028
Суставы пальцев стопы	40,0	80,0	2,7 (1,1; 6,3)	0,021
Число пораженных суставов > 33	100	100	–	–
Внесуставные проявления				
Внесуставные проявления, да	100	87,5	–	0,00000
Число внесуставных проявлений > 1	95,1	100	–	0,000001
Поражение глаза	17,4	87,4	1,4 (0,6; 3,5)	0,434

Примечание. <*> — в момент постановки диагноза МПС. СОЭ — скорость оседания эритроцитов. SD — стандартное отклонение, Se (sensitivity) — чувствительность, Sp (specificity) — специфичность, ОШ — отношение шансов, 95% ДИ — 95% доверительный интервал.
Note. <*> — at the time of MPS diagnosis. ESR (COЭ) — erythrocyte sedimentation rate. SD — standard deviation, Se — sensitivity, Sp — specificity, OR (OSH) — odds ratio, 95% CI (ДИ) — 95% confidence interval.

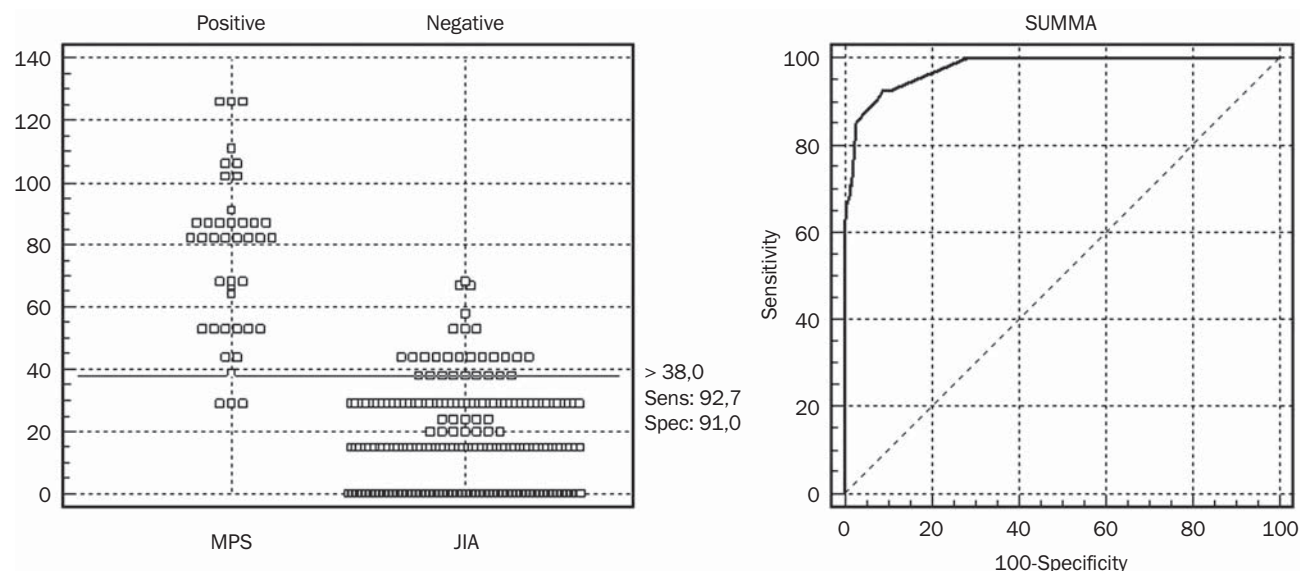
Таблица 4. Критерии, включенные в разработку диагностической модели и расчет DScore
Table 4. Criteria included in the development of the diagnostic model and DScore calculation

Большие критерии	Полиартикулярное поражение и наличие более одного внесуставного проявления			
Малые критерии	B	Se	p	Баллы*
СОЭ ≤ 11 мм/ч	0,38	0,07	0,000002	38 (≤ 11 мм/ч) или 0 (> 11 мм/ч)
Рост ≤ −2,0 SD	0,20	0,07	0,003	20 (≤ −2,0 SD) или 0 (> −2,0 SD)
Возраст дебюта ≤ 1,0 года	0,24	0,08	0,002	24 (≤ 1,0 года) или 0 (> 1,0 года)
Мужской пол	0,15	0,06	0,015	15 (мужской пол) или 0 (женский пол)
Симметричное поражение локтевых суставов	0,29	0,07	0,00003	29 (да) или 0 (нет)

Примечание. Для дифференцирования аттенуированных форм МПС и ЮИА необходимо наличие большого критерия или сумма малых критериев > 38 баллов. <*> — отрезная точка ДК > 38 баллов для суммы малых критериев.
Note. Differentiation of attenuated forms of MPS and JIA requires major criterion or sum of minor criteria > 38 points. <*> — DScore cut-off > 38 points for minor criteria sum.

Рис. 2. ROC-анализ для диагностики легких форм МПС у детей с использованием ДК, рассчитанный с помощью разработанного набора данных

Fig. 2. ROC-analysis for the diagnosis of attenuated forms of MPS in children via DScore calculated with the developed dataset



Примечание. Пороговое значение, которое давало максимальную чувствительность и специфичность, было выбрано в качестве оптимальной отрезной точки. Площадь под кривой (AUC) = 0,977 (95% ДИ 0,953; 0,991) и ДК для МПС > 38 баллов с чувствительностью в 92,7% и специфичностью в 91,0%.

Note. The threshold value that gave the maximal sensitivity and specificity was selected as the optimal cut-off. Area under the curve (AUC) = 0,977 (95% CI 0,953; 0,991) and DScore for MPS > 38 points with the sensitivity of 92.7% and the specificity of 91.0%.

В литературе в качестве дополнительных критериев для диагностики МПС были предложены следующие внесуставные проявления: грыжи, поражение сердца, заболевания глаз, туннельный синдром, задержка роста [9]. Задержка роста является клиническим признаком всех типов МПС вне зависимости от их тяжести. Снижение скорости роста и/или отсутствие ростового скачка во время пубертатного периода, а также тугоподвижность суставов при отсутствии воспаления были основными критериями для применения диагностического алгоритма, разработанного N. Guffon и соавт. [10].

Наиболее часто в патологический процесс у пациентов с МПС (в том числе с поздним началом) вовлекаются костно-суставная система, сердце и орган зрения. Костно-суставная система поражается при всех видах МПС [11, 12]. При этом симптомы ее поражения прогрессируют у всех пациентов с МПС, даже у тех, кому была выполнена трансплантация гемопоэтических клеток.

При МПС в патологический процесс могут вовлекаться все суставы, но преимущественно поражаются суставы верхних конечностей, тазобедренные суставы и суставы пальцев стоп. Другой общей особенностью всех типов МПС является тугоподвижность суставов, за исключением МПС IV типа, для которого характерна гипермобильность суставов. Поражение суставов происходит симметрично и в тяжелых случаях начинается уже в младенчестве, однако при легких формах обычно начинается несколько позже [13].

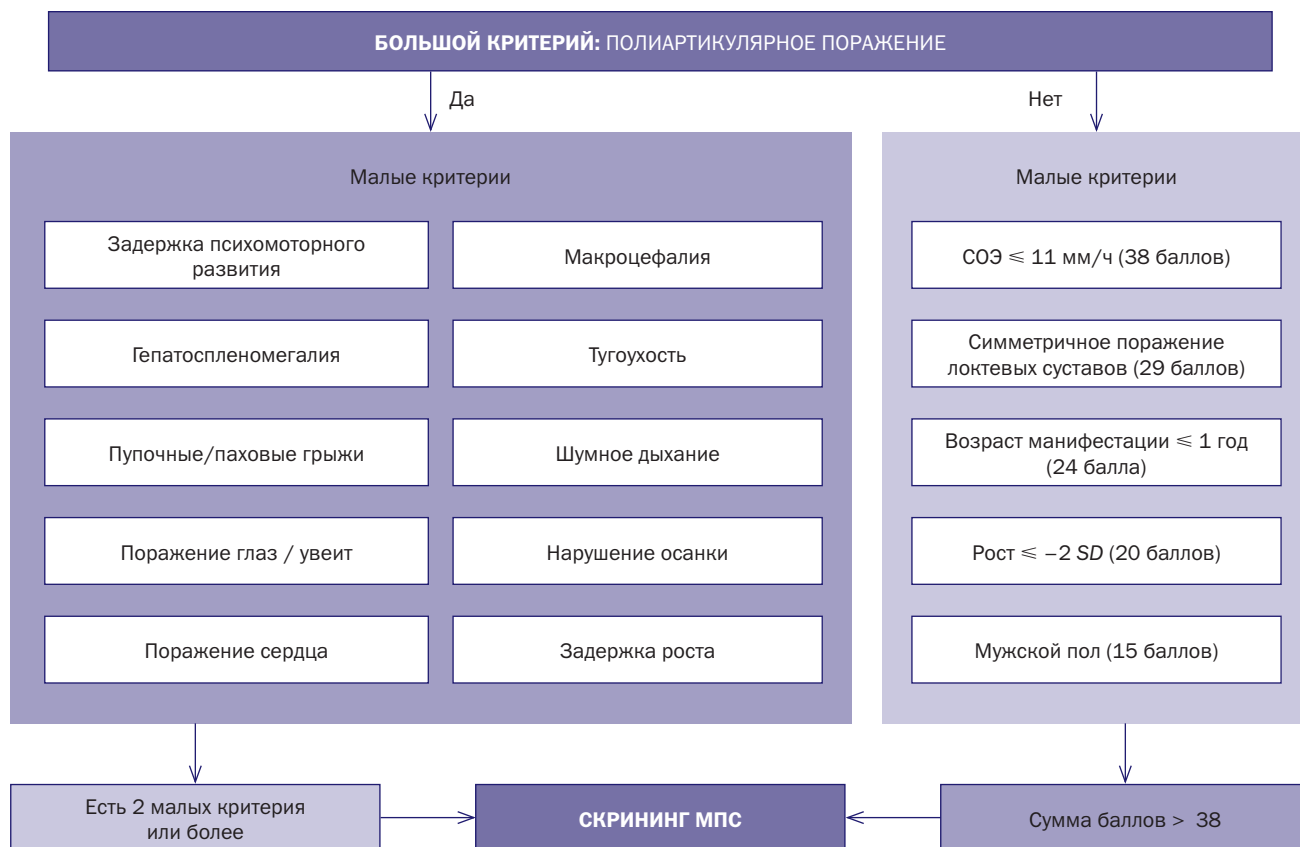
A. Borgo и соавт. (2018) предоставили анализ суставного поражения у детей с различными типами МПС: шейный отдел позвоночника — развитие стеноза и нестабильности, дисплазия тазобедренных суставов (вовлечение головки и шейки бедренной кости,

вертлужной впадины), вальгусная деформация голени, эрозии суставного хряща. У больных МПС поражение суставов представлено патологической инфильтрацией клеток ГАГ [14].

На данный момент существует базовый инструмент для первичной оценки опорно-двигательной системы у детей под названием rGALS (оценка походки, осмотр верхних, нижних конечностей и позвоночника в педиатрии). Благодаря ему педиатры могут быстро (в среднем в течение 2 мин) оценить состояние суставов и с высокой чувствительностью выявить любые нарушения [15, 16]. rGALS играет огромную роль при обследовании детей с нарушениями роста. На основе rGALS был создан клинический алгоритм диагностики легких форм МПС [15]. Использование любого удобного диагностического инструмента облегчит диагностику, что приведет к более раннему началу ФЗТ и, в свою очередь, улучшит исходы заболевания у пациентов и снизит риски развития необратимых патологических изменений [17]. Эффективность раннего начала ФЗТ была подтверждена исследованиями сиблингов с одинаковыми патогенными вариантами гена *IDUA*. Международное многоцентровое исследование, включавшее 20 братьев и сестер с синдромом Гурлер – Шейе (7 пар братьев и сестер, 2 семьи из трех братьев и сестер), продемонстрировало более высокую эффективность раннего начала ФЗТ.

У братьев и сестер, которые родились после установления диагноза у старшего сиблинга, ФЗТ начиналась в среднем за 1,9 года до начала мультисистемных клинических проявлений по сравнению со старшими сиблингами, которые начали ФЗТ позже (средний возраст начала ФЗТ составил 7,9 года). Стабилизация или улучшение состояния сердца, более высокие показатели двигательного,

Рис. 3. Схема диагностического алгоритма
Fig. 3. Diagnostic algorithm



психомоторного и физического развития, а также более медленное прогрессирование изменений опорно-двигательной системы у младших sibсов были связаны с более ранним началом ФЗТ [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанные диагностические критерии могут использоваться для дифференциальной диагностики легких форм МПС и ЮИА наряду с рутинными диагностическими процедурами (рис. 3). Представленный алгоритм позволит отобрать группу пациентов с суставным поражением, для которых необходимо исключение МПС.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

Н.В. Бучинская

<https://orcid.org/0000-0002-2335-3023>

Н.Д. Вашакмадзе

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

Н.В. Журкова

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

Л.С. Сорокина

<https://orcid.org/0000-0002-9710-9277>

Л.К. Михайлова

<https://orcid.org/0000-0002-3346-865X>

Л.С. Намазова-Баранова

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

Е.Ю. Захарова

<https://orcid.org/0000-0002-5020-1180>

В.И. Ларионова

<https://orcid.org/0000-0002-3128-8102>

М.М. Костик

<https://orcid.org/0000-0002-1180-8086>

Н.Н. Кораблева¹, Е.В. Берестнев¹, С.М. Киселев², Н.Ф. Чипсанова²¹ Сыктывкарский государственный университет им. Питирима Сорокина, Сыктывкар, Российская Федерация² Клинический кардиологический диспансер, Сыктывкар, Российская Федерация

Фибродисплазия оссифицирующая прогрессирующая: литературный обзор и описание клинического случая

Контактная информация:

Кораблева Наталья Николаевна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой педиатрии медицинского института Сыктывкарского государственного университета им. Питирима Сорокина

Адрес: 167001, Сыктывкар, Октябрьский пр., 55, тел.: +7 (8212) 390-413, e-mail: kemcard@yandex.ru

Статья поступила: 22.07.2022, принята к печати: 16.12.2022

Обоснование. Фибродисплазия оссифицирующая прогрессирующая (ФОП) — это генетическое заболевание из группы гетеротопических оссификаций, ассоциированное с мутацией в гене ACVR1/ALK2. ФОП характеризуется прогрессирующей гетеротопической эндохондральной оссификацией соединительной ткани, возникающей в постнатальном периоде, вследствие чего происходит формирование качественно нормальной кости во внескелетных участках. Для заболевания типична врожденная деформация больших пальцев стоп. Клиническая картина характеризуется обострениями, которые, как правило, вызваны травмой или вирусной инфекцией. При обострениях наблюдается формирование гетеротопического оссификата. Этиологического лечения ФОП не разработано. В терапии используют системные глюкокортикостероиды, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), стабилизаторы мембран мастоцитов, антилейкотриеновые препараты и бисфосфонаты. **Описание клинического случая.** Ребенок родился с врожденной деформацией больших пальцев стоп, характерной для ФОП. Дебют заболевания отмечен в возрасте 2 лет 8 мес с опухолевидного болезненного образования в области шеи. Было заподозрено онкологическое (лимфопрлиферативное) заболевание, однако биопсия ткани из очага поражения наличия злокачественного новообразования не подтвердила. Ребенок консультирован детским ревматологом, которым был установлен диагноз ФОП. Иницирована терапия этанерцептом и золедроновой кислотой, однако впоследствии этанерцепт был отменен. На данный момент ребенок получает инфузии золедроновой кислоты 2 раза в год и ежедневно НПВП. **Заключение.** Трудности диагностики ФОП обусловлены спорадичностью болезни и схожестью клинической картины с другими заболеваниями. Подозрение злокачественного новообразования вынуждает проводить биопсию, которая крайне нежелательна при ФОП в связи с высоким риском ятрогенных осложнений.

Ключевые слова: клинический случай, фибродисплазия оссифицирующая прогрессирующая, оссифицирующий миозит, орфанные заболевания, гетеротопическая оссификация, ревматология

Для цитирования: Кораблева Н.Н., Берестнев Е.В., Киселев С.М., Чипсанова Н.Ф. Фибродисплазия оссифицирующая прогрессирующая: литературный обзор и описание клинического случая. Вопросы современной педиатрии. 2022;21(6S):558–569. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i6S.2482>

ВВЕДЕНИЕ

Группа гетеротопических оссификаций представлена орфанными генетическими заболеваниями, протекающими с формированием эктопического скелета [1]. Одно из таких заболеваний — фибродисплазия оссифицирующая прогрессирующая (ФОП) (OMIM #135100, *102576), редкое генетическое заболевание с ауто-сомно-доминантным типом наследования. Заболевание характеризуется дисрегуляцией клеточной дифференцировки и протекает с врожденной деформацией больших пальцев нижних конечностей, прогрессирующей гетеротопической эндохондральной оссификацией соединительной ткани, возникающей в постнатальном периоде, с формированием качественно нормальной кости во внескелетных участках [2]. В качестве синонимов ФОП используют такие наименования болезни, как «прогрессирующий оссифицирующий миозит», «болезнь каменного человека», «параоссальная гетеротопическая оссификация» и «болезнь Мюнхеймера». Основная цель перечисленных наименований — указать на прогрессирующее превращение мышечной ткани в костную.

Первые случаи ФОП были описаны G. Patin в 1692 г. [3] и J. Freke в 1739 г. [4]. В 1918 г. J. Rosenstirn представил результаты обзора обширной медицинской литературы, описав 115 случаев болезни [5]. Впервые данное заболевание было названо «прогрессирующий оссифицирующий миозит», что указывало на мышечное воспаление, которое постепенно переходит на кости [6], однако позже было установлено, что данный процесс затрагивает также соединительную ткань, а именно капсулу сустава [7], связки и фасции, вследствие чего название заболевания было пересмотрено, и в 1970 г. V. McKusick предложил наименование «фибродисплазия оссифицирующая прогрессирующая» [8]. В России первое описание клинических случаев ФОП датировано 2014 г.: Н.А. Коваленко-Клычкова и соавт. [9] опубликовали обзор литературы и анализ пяти клинических случаев у детей с дебютом заболевания в различные возрастные периоды — от 10 мес до 16 лет. О.А. Антелава и соавт. [10] описали клинический случай ФОП у 47-летнего пациента с дебютом в дошкольном возрасте. Отечественными стоматологами разработаны

и внедрены новые методы диагностики и терапии стоматологических проблем у больных с ФОП [11, 12].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ФОП

По данным на 2001 г., в мире было зарегистрировано менее 200 больных с ФОП [13]. В 2008 г. насчитывалось уже около 700 верифицированных случаев [14]. Тем не менее, ФОП остается одним из самых редких заболеваний, описанных в литературе [13]. По оценкам международных экспертов, его распространенность в 2011 г. составляла 1 случай на 2 млн населения [15]. Популяционная частота ФОП составляет 0,61 случая на 1 млн населения (1 случай на 1,65 млн населения) [16]. Предрасположенность к ФОП в разных этнических группах, расах и географических зонах ранее не изучалась. По некоторым данным, риск развития ФОП выше у мужчин (соотношение мужчины/женщины — 4 : 1) [1].

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРИРОДА ЗАБОЛЕВАНИЯ И ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

Ключевым звеном патогенеза ФОП является сигнальный путь костного морфогенетического белка (bone morphogenetic protein; BMP), стимулирующего остеогенез путем связывания с рецепторами активина 1-го типа (кодируется геном *ACVR1*) и BMP 1-го типа. В 2006 г. F. Kaplan и соавт., проведя секвенирование ДНК у пациентов с ФОП, во всех случаях выявили патогенный аллель в активационном домене Gly-Ser гена рецептора активина 1A / активин-подобной киназы 2 (*ACVR1/ALK2*) [17]. Позднее S. Chakalakal и соавт. (2012) установили, что ФОП возникает также и в результате патогенного варианта в гене *ACVR1/ALK2*, по причине чего происходит замена гистидина на аргинин в кодоне 206 [18].

L. Mao и соавт. (2013), изучая матриксную металлопротеиназу 10 (matrix metalloproteinase 10, MMP-10) в мышечной ткани больных с ФОП, показали, что MMP-10 стимулирует дифференцировку миобластов в остеобласты посредством взаимодействия с сигнальным путем BMP [19]. F. Giacopelli и соавт. (2013) обнаружили, что

транскрипционные факторы Egr-1, Egr-2, ZBTB7A/LRF, Hey-1 и Sp-1 регулируют промотор *ACVR1* посредством связывания с регионом -762/-308 [20]. Кроме того, было установлено, что ключевым медиатором гена *ACVR1* может быть подтип микро-РНК miR-148a [21].

Наследование патогенного варианта гена *ACVR1/ALK2* происходит аутосомно-доминантным путем, ген может наследоваться как по материнской, так и по отцовской линии; отмечается материнский мозаицизм [22]. Во всем мире описано менее 10 семей сотягощенной наследственностью по ФОП, где от заболевания страдали не только дети, но и внуки [23]. Вместе с тем большинство случаев болезни являются спорадическими [6].

МЕХАНИЗМ ФОРМИРОВАНИЯ НЕОКОСТИ ПРИ ФОП

В первых исследованиях патогенеза ФОП изучали, как правило, факторы, контролирующие дифференцировку плюрипотентных и олигопотентных клеток в остеобласты, тогда как последние исследования сфокусированы на изучении сигнального пути BMP и идентификации клетко-предшественников, ответственных за эктопическое формирование костей [24]. В результате было установлено, что при ФОП происходит медленная локальная фибробластическая пролиферация [18]. Лимфоцитарный инфильтрат, состоящий из макрофагов и фибробластов, образуется в дебюте формирования нового оссификата, который затем трансформируется в участки соединительной ткани с ядром оссификации, в котором происходит дифференцировка остеобластов, остеоцитов и остеокластов [18]. По данным гистологических исследований биоптатов кожно-мышечного лоскута установлено преобладание мышечной и подкожной соединительной тканей с мононуклеарной инфильтрацией и обширной пролиферацией фибробластов, замещающих поврежденные в месте травмы мышечные волокна, что приводит к появлению участков новообразованной костной ткани. В центре данного инфильтрата обнаруживаются фиброзная, костная и хрящевая ткани, также имеются данные об обнаружении эндохондральной оссификации в пораженных областях [18].

Natalya N. Korableva¹, Evgeniy V. Berestnev¹, Sergey M. Kiselyov², Natalya F. Chipsanova²

¹ Pitirim Sorokin Syktyvkar State University, Syktyvkar, Russian Federation

² Clinical Cardiology Dispensary, Syktyvkar, Russian Federation

Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Literature Review and Case Report

Background. *Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) is a genetic disease of the heterotopic ossification group associated with the mutation in ACVR1/ALK2 gene. FOP is characterized by progressive heterotopic endochondral ossification of connective tissue that occurs in postnatal period. It leads to formation of qualitatively normal bone in extraskeletal areas. Congenital hallux deformity is typical for this disease. The clinical picture is characterized by aggravations that are usually caused by trauma or viral infections. Formation of Heterotopic ossification can be observed during aggravations. There is no etiological treatment for FOP. Systemic glucocorticosteroids, non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAIDs), mast cell stabilisers, antileukotriene drugs and bisphosphonates can be used in these patients. Clinical case description.* The child was born with congenital hallux deformity typical for FOP. The disease onset was noted at the age of 2 years 8 months with a tumor-like painful mass on the neck. Oncological (lymphoproliferative) disease was suspected but biopsy from the lesion did not confirm its malignant nature. The child was consulted by pediatric rheumatologist who has diagnosed FOP. Etanercept and zoledronic acid were administrated, though etanercept was later discontinued. For now, the child receives zoledronic acid infusions 2 times per year and daily NSAIDs. **Conclusion.** The difficulties in FOP diagnosing are associated to its sporadic nature and clinical picture similarity to other diseases. Suspected malignancy leads to biopsy that is highly undesirable in FOP patients due to high risk of iatrogenic complications.

Keywords: clinical case, fibrodysplasia ossificans progressiva, myositis ossificans, orphan diseases, heterotopic ossification, rheumatology

For citation: Korableva Natalya N., Berestnev Evgeniy V., Kiselyov Sergey M., Chipsanova Natalya F. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Literature Review and Case Report. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2022;21(6S):558–569. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i6S.2482>

Дифференцировка мезенхимальных клеток в костеобразующие (так называемые остеопрогениторные клетки; в большом количестве присутствуют в скелетных мышцах и соединительной ткани [25]) происходит в ответ на стимуляцию BMP — члена суперсемейства белков (> 40), обозначаемых как «трансформирующий фактор роста» (transforming growth factor; TGF). Белки суперсемейства TGF участвуют в росте и дифференцировке клеток, а также ответственны за механизмы постфетального остеогенеза [26]. В свою очередь, белки семейства BMP участвуют в эмбрио- и органогенезе, включая скелетогенез тканей челюстно-лицевой области и зубов [27]. Доказана роль белков BMP-2, BMP-4, BMP-6 в стимуляции остеобластической дифференцировки [27].

У пациентов с ФОП синтезируется большое количество BMP-4 и минимальное — его антагонистов (ноггин (noggin), гремлин (gremlin), хордин (chordin) и фоллистатин) [28], что, вероятно, является генетической особенностью. BMP-4 — это протеин, синтезируемый клетками скелетных мышц, а также клетками мягких тканей (соединительной и периферических нервов) в местах их повреждения [28]. В нормальных условиях, при действующем механизме отрицательной обратной связи, BMP-4 стимулирует выработку некоторых своих антагонистов (ноггин и гремлин), что приводит к прерыванию паттерна дифференцировки костной ткани. У пациентов с ФОП из-за минимального количества антагонистов и избытка BMP-4 паттерн дифференцировки костной ткани не прерывается [28]. Таким образом, патологический аллель в гене, ответственном за синтез BMP-4, приводит к дисрегуляции сигнальных путей BMP (сильных индукторов эндохондрального остеогенеза), что способствует формированию неокости [24].

ACVR1/ALK2 является одним из четырех рецепторов типа I, которые опосредуют сигнализацию BMP [29]. В ответ на связывание рецептора с лигандом эти рецепторы фосфорилируют молекулы сигнальной трансдукции, регулирующие цитоплазматическую экспрессию или репрессию генов-мишеней [30]. ACVR1 экспрессируется во многих тканях, включая скелетные мышцы и хрящи,

что соответствует локализации очагов гетеротопической оссификации при ФОП [30]. Это указывает на гиперактивность сигнального пути BMP как основную причину эктопического хондрогенеза и остеогенеза, происходящих при ФОП. Согласно F. Kaplan и соавт. [31], патогенный вариант в гене ACVR1/ALK2 согласуется с вышеуказанными особенностями гиперактивного сигнального пути BMP в клетках пациентов с ФОП и обуславливает как постнатальную гетеротопическую оссификацию, так и скелетные деформации, обнаруживаемые при этом заболевании. Патологический вариант в гене ACVR1/ALK2 повышает чувствительность рецептора ACVR1 к BMP, который, в свою очередь, изменяет дифференцировку клеток-предшественников соединительной ткани [31]. Более того, на ранних стадиях поражения при ФОП в процесс могут быть вовлечены стромальные клетки, которые локально преобразуются в сосудистые клетки, сохраняя потенциал дифференцироваться по пути эндохондральной оссификации при наличии патологического варианта гена, ассоциированного с развитием ФОП [31].

Поскольку травма тканей у пациентов с ФОП вызывает костную метаплазию, биопсия проводится крайне редко и только до установления диагноза ФОП. Гетеротопическая кость у больных ФОП формируется через эндохондральную лимфоцитарную инфильтрацию и дегенерацию мышц, затем она проходит стадии фибропролиферации и ангиогенеза, а затем непосредственно формируются хрящ или кость [31]. Гистологически начальные проявления болезни характеризуются интенсивной периваскулярной лимфоцитарной инфильтрацией Т- и В-клетками [17]. Последующая миграция мононуклеарных воспалительных клеток предшествует распространенному мышечному некрозу [17]. После короткой воспалительной фазы наступает интенсивная фибропролиферативная реакция, связанная с ангиогенезом и неоваскуляризацией [17]. По мере прогрессирования поражения фибропролиферативная ткань подвергается аваскулярной конденсации в хрящ, после чего следует фаза реваскуляризации и остеогенеза в характерном процессе эндохондральной оссификации [17]. Возникающая в результате гетеротопическая оссификация состоит из нормальной зрелой пластинчатой кости с гистологическими элементами костного мозга. В некоторых аспектах (например, образование скелетогенного островка с последующими формированием органической матрицы костной ткани и кальцификацией межклеточного вещества) гетеротопическое образование кости при ФОП похоже на образование кости во время эмбрионального остеогенеза или регенерации кости при переломах в постнатальном периоде жизни [32]. Вместе с тем при эмбриональной индукции остеогенеза отсутствуют признаки воспаления, а в очагах остеогенеза при переломах — лимфоцитарные воспалительные клетки [32].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ФОП

ФОП является наиболее инвалидизирующим состоянием эктопического скелетогенеза [33]. При рождении дети с ФОП выглядят абсолютно здоровыми, за исключением врожденной деформации больших пальцев ног (рис. 1). Как правило, в течение первых 10 лет жизни у детей возникают спорадические эпизоды болезненных припухлостей мягких тканей или обострения ФОП (англ. flare-ups) [33], которые часто принимают за опухоли [34]. Некоторые обострения могут спонтанно регрессировать, однако чаще всего они вызывают трансформацию скелетных мышц, сухожилий, связок, фасций и апоневрозов посредством эндохондральной оссификации в гетерото-

Рис. 1. Характерные для ФОП пороки развития больших пальцев ног и *hallux valgus*

Fig. 1. FOP-specific hallux deformities and *hallux valgus*



Источник: Pignolo R. и соавт. [1]. Фотография распространяется в соответствии с условиями открытой лицензии CC-BY 2.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>). Source: Pignolo R. et al. [1]. The photo is distributed according to the provision of public license CC-BY 2.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>).

пический оссификат (рис. 2), который охватывает суставы, вызывая их анкилоз [35].

Гетеротопическая оссификация дебютирует, как правило, в дорсальной, аксиальной, краниальной и проксимальной областях тела, а затем в вентральной, аппендикулярной, каудальной и дистальной областях [36]. Попытки удаления образовавшейся гетеротопической кости приводят к новым, более выраженным обострениям [1]. Новые обострения могут быть вызваны механической травмой, открытым и закрытым повреждением мягких тканей, растяжением мышц, перенапряжением и усталостью, внутримышечными инъекциями, инъекциями при проведении стоматологических процедур, падением (кататравма) и гриппоподобными заболеваниями [1]. Иммобилизация пациентов носит кумулятивный характер, и большинство из них оказываются прикованными к инвалидному креслу уже к концу второго десятилетия жизни [1].

Диафрагма, язык, глазодвигательные мышцы, а также миокард и гладкая мускулатура не вовлекаются в гетеротопическую оссификацию при ФОП [37]. Вместе с тем на ранних стадиях болезни может быть обнаружена ригидность шеи, предшествующая появлению очагов гетеротопической оссификации этой локализации [37]. Аномалии шейного отдела позвоночника включают в себя крупные оссификаты по задней поверхности, высокие и узкие тела позвонков, слияние фасеточных суставов между C2 и C7 [37]. Шейный отдел позвоночника часто анкилозируется в раннем возрасте [38]. Другими особенностями скелета, ассоциированными с ФОП, помимо коротких и деформированных больших пальцев ног, являются клинодактилия, короткая и широкая шейка бедра [39], проксимальные медиальные остеохондромы большеберцовой кости [40].

Прогрессирующая иммобилизация может развиваться на фоне значительной потери массы тела вследствие анкилозирования челюсти, а также сопровождаться развитием пневмонии и правожелудочковой сердечной недостаточности в результате синдрома дыхательной недостаточности, ассоциированного с деформацией грудного отдела позвоночника и грудной клетки [41]. При обострениях ФОП может наблюдаться отек конечностей, в том числе выраженный, способный привести к вено-судистой компрессии нервов и лимфатических сосудов. У некоторых пациентов с ФОП с вовлечением нижних конечностей имеются венозный застой и/или лимфедема. В таких случаях необходима дифференциальная диагностика с тромбозом глубоких вен нижних конечностей. Отек конечностей трудно поддается лечению [1]. Снижение слуха обычно носит кондуктивный характер и может быть вызвано оссификацией среднего уха, но у некоторых пациентов нарушение слуха является нейросенсорным ввиду вовлечения в патологический процесс внутреннего уха, улитки и слухового нерва [42].

Среди пациентов с ФОП-подобными аномалиями (гетеротопической оссификацией и деформацией больших пальцев ног) часть имеет особенности, нетипичные для ФОП. Такие пациенты классифицируются как «ФОП-плюс» (классические признаки ФОП в сочетании с атипичными) и варианты ФОП (отсутствие деформаций больших пальцев стоп или тяжелый дефицит редукции пальцев стоп в эмбриогенезе, например трехпалость стоп). Атипичные признаки, ассоциированные с ФОП-плюс, включают в себя внутрисуставный синовиальный остеохондроматоз бедренных костей, дегенеративное поражение тазобедренных суставов, редкие и/или тонкие волосы на голове (симптом наиболее выражен на второй декаде жизни), легкие когнитивные нарушения, тяжелую

Рис. 2. Обширная гетеротопическая оссификация на спине у больного прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазией

Fig. 2. Massive heterotopic ossification on the back of the patient with fibrodysplasia ossificans progressiva



Источник: Pignolo R. и соавт. [1]. Фотография распространяется в соответствии с условиями открытой лицензии CC-BY 2.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>).

Source: Pignolo R. et al. [1]. The photo is distributed according to the provision of public license CC-BY 2.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>).

задержку роста, катаракту, отслойку сетчатки, детскую глаукому, краниофарингиому, персистенцию первичных (молочных) зубов во взрослом возрасте, анатомические аномалии мозжечка, диффузную церебральную дисфункцию с судорогами, полиостотическую фиброзную дисплазию, первичную аменорею, апластическую анемию, гипоспадию, церебральные каверномы [41].

ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ФОП

Активность щелочной фосфатазы, концентрации паратиреоидного гормона и маркеров функции почек (креатинин, мочевины, а также скорость клубочковой фильтрации) обычно в пределах референсных значений [43]. Однако у некоторых пациентов активность щелочной фосфатазы может повышаться во время новых эпизодов формирования гетеротопической кости [44]. Концентрация кальция и фосфатов в моче, как правило, в пределах референсных значений [43].

Характерными рентгенографическими признаками ФОП являются пороки развития суставов, особенно больших пальцев стопы (двухсторонняя вальгусная деформация, деформация первой плюсневой кости, отсутствие или сращение межфалангового сустава), а также оссификация мягких тканей [31]. При компьютерной и магнитно-резонансной томографии визуализируются параоссальные поражения, а также «молодые» очаги гетеротопической оссификации, при рентгенологическом исследовании — сформировавшиеся очаги оссификации [43]. Другие рентгенологические находки при ФОП — проксимальные медиальные остеохондромы больше-

берцовой кости (у 90% больных), синостоз позвонков шейного отдела (у 80%), широкие и короткие шейки бедренных костей (у 50%) [1, 31].

Молекулярно-генетическое тестирование является диагностическим инструментом, позволяющим верифицировать диагноз ФОП. Исследование проводится методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с анализом дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), выделенной из лимфоцитов периферической крови [31]. Патогномичным для ФОП является обнаружение гетерозиготного патологического аллеля 617G>A;R206H в цитоплазматическом домене ACVR1/ALK2 рецептора BMP 1-го типа [1].

КРИТЕРИИ ВЕРИФИКАЦИИ ДИАГНОЗА ФОП

ФОП является клиническим диагнозом, который можно подтвердить или отклонить посредством молекулярно-генетического тестирования. Заболевание следует подозревать у детей с врожденной деформацией больших пальцев стоп, прогрессирующим отеком мягких тканей, узелками на голове и/или спине [45]. Биопсия мягких тканей может спровоцировать более выраженный рост оссификатов, поэтому ее следует избегать [46]. Окончательный диагноз требует генетического подтверждения с помощью молекулярно-генетического исследования и обнаружения патогенного аллеля или делеции в белково-кодирующей области гена ACVR1 [31]. Перед генетическим тестированием рекомендуется проконсультироваться с клиническим генетиком [46].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

ФОП следует отличать от других генетических состояний, сопровождаемых гетеротопической оссификацией, в частности от прогрессирующей костной гетероплазии (ПКГ) — редкого генетического заболевания с прогрессирующей костной гетеротопией, кожной оссификацией, обычно дебютирующего в детстве и развивающегося вплоть до вовлечения подкожных и глубоких соединительных тканей, в том числе мышц и фасций, при отсутствии признаков, характерных для наследственной остеодистрофии Олбрайта (резистентность к паратормону — псевдогипопаратиреоз, гипокальциемия и обусловленные этими нарушениями тугоухость, тетания, катаракта, гипоплазия эмали зубов) [47, 48]. ФОП отличается от ПКГ врожденной деформацией больших пальцев ног, течением болезни с обострениями и отсутствием кожной оссификации [45].

Приобретенная ФОП обычно развивается после тяжелой травмы независимо от возраста, но редко у детей младшего возраста. Приобретенная гетеротопическая оссификация, как правило, возникает в параартикулярных мягких тканях или в местах тупой травмы либо локализованного повреждения [49]. ФОП часто неверно расценивается как агрессивный ювенильный фиброматоз, лимфедема или саркома мягких тканей [1]. Заболевания из группы гетеротопических оссификаций требуют особых подходов к терапии: например, оперативное вмешательство (в том числе с диагностической целью) является крайне нежелательной манипуляцией ввиду высокого риска оссификации участков, подвергшихся вмешательству [50].

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ ФОП

В настоящее время не существует методов терапии, позволяющих добиться регресса оссификации, ассоциированной с ФОП. Лечение направлено на предотвращение обострений и повышение качества жизни, в том

числе путем обучения и консультирования пациентов и их семей. Ведение детей с ФОП должно осуществляться после консультации с врачом, компетентным в отношении данного заболевания [46].

Согласно клиническим рекомендациям Международного клинического консорциума по прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии (2019) [46], медикаментозные препараты для терапии ФОП могут быть разделены на три класса. Класс I — препараты, широко применяемые для контроля симптомов обострений ФОП (отеки и болевой синдром): глюкокортикостероиды и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) (см. таблицу). Класс II — препараты, применение которых теоретически обосновано действием на механизмы патогенеза ФОП, но одобрено для лечения других заболеваний: бисфосфонаты, стабилизаторы мембран мастоцитов, антилейкотриеновые препараты, специфические ингибиторы тирозинкиназы (см. таблицу). Препараты данного класса могут применяться с осторожностью, по решению врачебной комиссии. Класс III — незарегистрированные (экспериментальные) лекарственные средства: селективные ингибиторы сигнальной трансдукции ACVR1/ALK2, моноклональные антитела к активину A или ALK2 и гамма-агонисты рецепторов ретиноевой кислоты.

Перспективные направления терапии

Спустя 14 лет после открытия патогенного гена и в результате многочисленных исследований патогенетических механизмов заболевания было найдено несколько лекарственных мишеней для контроля над заболеванием [51]. В их числе блокировка пути ACVR1/ALK2, таргетное воздействие на MMP-10, а также воздействие на транскрипционные факторы и miR-148a [21, 52]. На данный момент проходят клинические испытания такие перспективные препараты, как агонист гамма-рецепторов ретиноевой кислоты (паловаротен), моноклональное антитело против активина A (саракатиниб), ингибитор mTOR (рапамицин) [53]. Описаны случаи экспериментального лечения заболевания ингибиторами интерлейкина 1 (анакинра и канакинумаб) с положительным эффектом терапии (достигнуто снижение частоты обострений ФОП) [54].

ПРОФИЛАКТИКА ОБОСТРЕНИЙ ФОП

Ограничение инвазивных вмешательств

Биопсии и удаление оссификатов при ФОП противопоказаны, поскольку провоцируют агрессивную оссификационную реакцию мягких тканей [35]. Аналогично: коррекция деформаций часто приводит к дальнейшей оссификации и более выраженной потере подвижности [35]. Попытки резекции анкилоза височно-нижнечелюстного сустава были безуспешными и на данный момент не рекомендуются [55]. Сколиоз, приобретенный в результате заболевания, не подлежит хирургической коррекции, поскольку анкилозирование позвонков, особенно по задней поверхности, приводит к увеличению угла сколиотической деформации [53]. Однако быстро прогрессирующие деформации поясничного отдела позвоночника у детей в возрасте до 5 лет могут потребовать хирургического вмешательства для предотвращения усугубления деформации [56]. Пациенты, страдающие ФОП, имеют высокий риск возникновения осложнений при проведении анестезиологических пособий ввиду рестриктивного заболевания легких, синостоза шейных позвонков, ограниченного доступа к ротовой полости и нарушений ритма и проводимости сердца [46].

Таблица. Фармакологические препараты, используемые в терапии ФОП (адаптировано с сокращениями и дополнениями из [46])
Table. Pharmacological drugs used in FOP treatment (adapted with abbreviations and additions from [46])

Фармакологическая группа	МНН	Предполагаемый механизм действия	Дозирование	Особые указания*
ГКС	Преднизолон	Подавляет рекрутинг лимфоцитов и макрофагов, а также тканевую инфильтрацию; оказывает противовоспалительный эффект; противодействует припухлости и отеку, особенно при локализации процесса в области челюсти, горла и крупных суставов, за счет ингибирования провоспалительных цитокинов	В течение первых 24 ч после воздействия триггера — инициировать терапию в дозах 1–2 мг/кг (максимальная дозировка — 100 мг/сут) в течение 3–4 сут; при рецидиве, возникающем после окончания применения, следует продлить курс еще на 4 сут. В стационарных условиях возможно внутривенное введение в дозе 20–30 мг/кг (максимальная дозировка — 1000 мг/сут) — 3 введения через день	Контроль побочных эффектов
	Индометацин	Противовоспалительное и антиангиогенное действие; симптоматический контроль во время обострения; профилактика обострений путем ингибирования провоспалительных цитокинов	Дети: 2–4 мг/кг/сут перорально или 150–200 мг/сут (выбрать меньшую дозу), разделенные на 3 приема. Взрослые: 50 мг перорально 3 раза/сут или 75 мг 2 раза/сут для пролонгированного препарата	В возрасте до 14 лет — по показаниям off-label
НПВП	Целекоксиб		Дети и взрослые: 100–200 мг 2 раза в день. При обострении максимальная антиангиогенная доза — 6 мг/кг. Максимальная суточная доза для длительного приема — 400 мг/сут	В возрасте до 18 лет — по показаниям off-label. Контроль функции печени, почек, артериального давления. Противопоказан при аллергии на сульфонамиды, а также при аспириновой бронхальной астме
	Ибупрофен		Дети: 10 мг/кг перорально каждые 6 ч. Взрослые: 200–800 мг перорально каждые 6 ч	Особых указаний нет
Стабилизатор мембран mastocytov	Кромолин	Подавляет дегрануляцию mastocytov	Дети до 2 лет: 20 мг/кг/сут в 4 приема. Дети 2–12 лет: 100 мг 4 раза/сут. Дети старше 12 лет и взрослые: 200 мг 4 раза/сут	Хороший профиль безопасности, однако плохо попадает в системный кровоток
Антилейкотриеновый препарат	Монтелукаст	Блокирует провоспалительные медиаторы, проявляет синергизм с НПВП	Дети 2–5 лет: 4 мг. Дети 6–14 лет: 5 мг. Дети старше 14 лет и взрослые: 10 мг	Применяется 1 раз/сут на ночь
Бисфосфонаты	Памидроновая кислота	Антиангиогенный и противовоспалительный эффекты. Ингибиторы ранних ангиогенных фибропролиферативных поражений. Профилактика ремоделирования костей нормотопического скелета на фоне длительной терапии ГКС	Дети до 3 лет: 0,75 мг/кг/сут в течение 3 сут. Дети от 3 лет и взрослые: 1 мг/кг/сут в течение 3 сут. Курс инфузий повторяется не более 4 раз в год. В первые сутки первого цикла вводится 1/2 требуемой дозы. Длительность каждой инфузии — 4–5 ч	Вводятся в/в капельно. Возможен гриппоподобный синдром, купировать ацетаминофеном. Противопоказаны при гипокальциемии. Рекомендуется прием кальция и витамина D на постоянной основе. Описаны единичные случаи остеопетроза и остеонекроза нижней челюсти, ассоциированные с бисфосфонатами. Перед каждым курсом инфузий необходимы контроль концентраций кальция, фосфора, креатинина и мочевины, активности щелочной фосфатазы, а также общий анализ крови
	Золедроновая кислота		В возрасте до 18 лет — по показаниям off-label. Вводится 4 мг в/в капельно в течение 30 мин. Интервал между инфузиями — 3–6 мес (определяется лечащим врачом)	

Примечание. МНН — международное непатентованное наименование, ГКС — глюкокортикостероиды, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, <*> — графа «Особые указания» добавлена авторами с целью уточнения применения препаратов в педиатрической практике (юридические аспекты, особенности фармакокинетики).
Note. INN (МНН) — international nonproprietary name, GKS (ГКС) — glucocorticosteroids, NSAIDs (НПВП) — non-steroidal anti-inflammatory drug, <*> — “Special warnings” column was added by the authors in order to clarify the use of drugs in pediatric clinical practice (legal aspects, pharmacokinetics features).

Предотвращение падений

Падения могут привести к обострению ФОП. Стратегии по предотвращению падений включают ограничение деятельности, сопровождаемой высоким риском падений, установку поручней и других приспособлений в жилых помещениях, а также использование головных уборов с целью смягчения удара при падении [46].

Профилактика вирусных инфекций и вакцинация

Поскольку вирусные заболевания могут провоцировать обострения ФОП [57], следует соблюдать гигиенические стратегии профилактики вирусных инфекций [46]. Поскольку вакцинация может провоцировать обострения заболевания [57], рекомендации по проведению прививок разрабатываются индивидуально, в соответствии с потенциальной пользой и вредом конкретной вакцины для конкретного пациента. При этом необходимо учитывать риск провокации обострения, заражения вакциноуправляемым заболеванием и количество полученных пациентом доз конкретной вакцины до дебюта заболевания [46]. При необходимости иммунизации рекомендовано придерживаться следующих правил [46, 58]:

- вакцины не следует вводить во время и в течение 6–8 нед после обострения;
- вакцины не следует вводить вблизи пораженного (с оссификатами) сустава и/или мышцы;
- противопоказано внутримышечное введение вакцин.

В случае вакцинации против гриппа рекомендует- ся не использовать живую аттенуированную вакцину, инактивированную вакцину вводить подкожно, а также проводить иммунизацию лиц, ухаживающих за больными с ФОП (предпочтительна инактивированная вакцина) [46]. Спровоцировать обострение ФОП, гетеротопическую оссификацию и постоянную потерю подвижности пораженных суставов способны вакцины, содержащие дифтерийные и столбнячные анатоксины, поэтому их применение должно быть продиктовано только необходимостью предотвращения угрожающего жизни заболевания [46]. Обострения ФОП также могут быть спровоцированы вакцинами против гемофильной инфекции типа *b*, менингококковой инфекции серогрупп *A*, *C*, *W*, *Y*, пневмококковой конъюгированной вакциной [46]. Безопасность этих вакцин для пациентов с ФОП неясна. Доказательства эффективности внутримышечного введения вакцин против вируса папилломы человека и менингококковой инфекции типа *B* отсутствуют, тогда как подкожное введение является эффективным для вакцин против кори, эпидемического паротита, краснухи, ветряной оспы, полиовируса. Тем не менее, эффективность модифицированных протоколов введения вакцин остается предметом обсуждения.

Профилактическая стоматологическая помощь

Перед любой стоматологической процедурой рекомендуется проконсультироваться с врачом-стоматологом, компетентным в вопросах ведения пациентов с ФОП [46]. Следует избегать использования местных анестетиков для стоматологических процедур [59]. Ребенок должен осматриваться стоматологом не реже 1 раза в 3 мес. Рекомендуется использовать зубную пасту с высоким содержанием фтора (особенно в регионах с низким содержанием фтора), применять фторсодержащий лак (для нанесения с помощью аппликаторов на высушенную поверхность зубов) два раза в год для детей с высоким риском развития кариеса. Также рекомендуется диета с низким содержанием сахара (кариесогенного продукта) [46].

Профилактика осложнений ФОП

Плановая оценка слуха

Дети с ФОП подвержены повышенному риску кондуктивной тугоухости. Пациентам с ФОП следует выполнять аудиометрию как минимум 1 раз в 2 года [46].

Здоровье респираторной системы

Деформация грудной клетки и сколиоз у больных с ФОП могут снижать экскурсию грудной клетки и изменять респираторную функцию легких. Стабильность респираторной системы у пациентов с ФОП необходимо поддерживать с помощью регулярной дыхательной гимнастики (например, практикуя пение и выполнение маневров форсированного выдоха) [46].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Пациент А., мужского пола, в возрасте 11 лет 2 мес поступил в отделение кардиологии кардиологического диспансера в плановом порядке с целью динамического наблюдения и введения золедроновой кислоты. При поступлении жалоб активно не предъявлял.

Анамнез болезни

Дебют заболевания (опухолевидное образование по задней поверхности шеи справа) в возрасте 2 лет 8 мес. Консультирован хирургом, заподозрено злокачественное новообразование — лимфопролиферативное заболевание. Ребенок госпитализирован в отделение онкологии детской клинической больницы по месту жительства. Наличие лимфопролиферативного заболевания не подтверждено. При гистологическом исследовании образца, полученного из опухолевидного образования, обнаружены фиброзированная ткань. Лабораторно — обнаружены признаки гипопаратиреоза легкой степени тяжести. При рентгенологическом исследовании шейного отдела позвоночника выявлен синостоз тел позвонков C3–C4, C5–C6–C7 (врожденная деформация, характерная для ФОП). Ребенок консультирован ревматологом — была заподозрена прогрессирующая оссифицирующая дисплазия, мальчик переведен в профильное отделение для верификации диагноза и подбора терапии. Диагноз был подтвержден, инициирована терапия этанерцептом и золедроновой кислотой. Проведено одно введение этанерцепта, затем препарат отменен детским ревматологом федеральной клинической базы (при проведении очной консультации). Продолжено ежеквартальное введение золедроновой кислоты (2 мг), для чего ребенок госпитализировался на круглосуточное стационарное пребывание в кардиологический диспансер. В возрасте 3 лет 10 мес отмечено появление оссификата в поясничной области (слева, 5 см в диаметре). Через 4 мес подключен НПВП; получает по настоящее время. Через 2 года 8 мес на фоне применения бисфосфоната и НПВП отмечено появление кальцинатов на передней поверхности грудной клетки. В возрасте 7 лет 2 мес увеличена доза золедроновой кислоты до 4 мг ежеквартально, и через 6 мес режим введения был изменен — 4 мг 1 раз в 6 мес. На фоне данной схемы введения бисфосфоната в сочетании с НПВП образования новых оссификатов не регистрировалось. Ребенок получает базисную терапию ФОП по данной схеме по настоящее время.

Анамнез жизни

Известно, что мальчик от второй беременности (исход первой — самопроизвольное прерывание на ранних сроках), протекавшей на фоне хронической никотино-

вой интоксикации, от первых преждевременных родов на сроке 35 нед с длительным безводным периодом. Масса тела при рождении — 2600 г, длина тела — 47 см, оценка по APGAR — 8/9 баллов. Физическое развитие в периоде раннего детского возраста и далее: массоростовые показатели в пределах 75–95-го перцентилей; нервно-психическое развитие соответствовало возрасту. Из особенностей: врожденная деформация первых плюсневых костей (характерная для ФОП). Наследственность по патологии костно-мышечной системы и ревматологическим заболеваниям у родственников первой и второй линии родства не отягощена.

Физикальная диагностика

При поступлении в отделение кардиологии состояние удовлетворительное, рост — 143 см, масса тела — 36 кг (физическое развитие среднее, гармоничное). Телосложение правильное. Питание достаточное (индекс массы тела — 17,6; область средних величин). Кожа физиологической окраски и влажности. В легких дыхание везикулярное с частотой 24/мин. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумов нет, ЧСС — 90 уд./мин. Артериальное давление — 103/50 мм рт. ст. (25–50-й перцентили). Границы сердца не изменены. Живот мягкий, безболезненный. Признаки гепатоспленомегалии не обнаружены. Физиологические отправления не нарушены. Суставы интактны. Ограничение объема движений в поясничной области. Отмечается деформация первых пальцев стоп (подвывих плюснефалангового сустава, *hallux valgus*), а также клинодактилия вторых пальцев стоп (рис. 3). Пальпаторно определяются кальцинаты в левой аксиллярной области, в межлопаточных областях, в области поясницы слева, в области затылка, болезненный кальцинат в области левой лопатки, а также мелкие кальцинаты на волосистой части головы.

Предварительный диагноз

В дебюте клинической манифестации болезни исключено злокачественное лимфопролиферативное заболевание. По результатам гистологического исследования биоптата из опухолевидного образования заподозрен ювенильный агрессивный фиброматоз. Однако на основании клинических проявлений болезни (наличие врожденной деформации первых пальцев стоп и формирование очага гетеротопической оссификации) был установлен предварительный диагноз «фибродисплазия оссифицирующая прогрессирующая».

Лабораторно-инструментальные исследования

Общий анализ крови: все показатели в пределах возрастной нормы.

Общий анализ мочи: в пределах возрастной нормы.

Биохимический анализ крови: общеклинические показатели, а также активность креатинфосфокиназы, МВ-фракции креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы, концентрации электролитов — в пределах референсных значений; С-реактивный белок — 2,84 мг/л (референсное значение — до 5 мг/л); тесты на ревматоидный фактор, антистрептолизин О и антинуклеарный фактор — отрицательные.

Эхокардиография (заключение): узкая дуга аорты, широкая поперечная трабекула в полости левого желудочка, недостаточность аортального клапана с регургитацией первой степени; фракция выброса левого желудочка (по Тейхольцу) — 74%.

УЗИ коленных суставов: синовит справа, выпот в верхнем завороте до 4,2 мм.

Рис. 3. Пациент А. с ФОП. Врожденная деформация первых пальцев стоп (подвывих плюснефалангового сустава, вальгусная деформация первого пальца стопы (*hallux valgus*)), а также клинодактилия вторых пальцев стоп

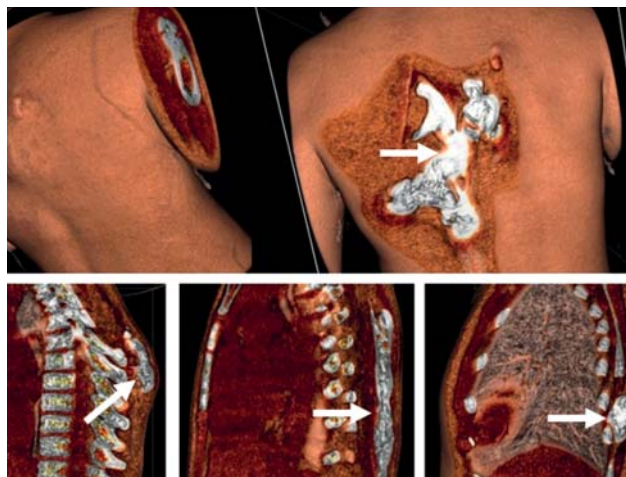
Fig. 3. Patient A. with FOP. Congenital hallux deformity (metatarsophalangeal joint subluxation, *hallux valgus*), and clinodactyly of second toes



Источник: Кораблева Н.Н. и соавт., 2022.
Source: Korableva N.N. et al., 2022.

Рис. 4. Оссификаты подкожно-жировой клетчатки и мышц (указаны стрелками) у ребенка с ФОП по данным компьютерной томографии с 3D-реконструкцией

Fig. 4. Ossifications in subcutaneous fat and muscle (marked with arrows) in the child with FOP according to 3D CT reconstruction



Источник: Кораблева Н.Н. и соавт., 2022.
Source: Korableva N.N. et al., 2022.

УЗИ органов брюшной полости, щитовидной железы, голеностопных суставов: без особенностей.

Для детальной визуализации оссификатов выполнена компьютерная томография органов грудной клетки с захватом поясничного отдела позвоночника: легкие расправлены, пневматизация сохранена. Легочный рисунок не изменен. Корни не расширены, структурны. Центральные бронхиальные стволы проходимы, сегментарные бронхи прослеживаются, стенки ровные. Увеличения лимфоузлов средостения не определяется. Калибр крупных сосудов не увеличен. Выраженные сливные обызвествления подкожно-жировой клетчатки и мышц по задней и заднебоковым поверхностям спины начиная от нижней трети лопатки (рис. 4).

Консультации специалистов

Ребенок консультирован детским эндокринологом и детским кардиологом. В связи с низкими концентрациями паратиреоидного гормона и общего кальция установлен диагноз «гипопаратиреоз легкой степени тяжести». На основании данных эхокардиографического исследования

установлены наличие малой аномалии развития сердца — относительно узкой дуги аорты (градиент давления в нисходящей аорте 13 мм рт. ст.), а также недостаточность аортального клапана с регургитацией первой степени.

Клинический диагноз

Основной: Фибродисплазия оссифицирующая прогрессирующая.

Сопутствующие: Гипопаратиреоз легкой степени тяжести без выраженных нарушений фосфорно-кальциевого обмена. Малая аномалия развития сердца: относительно узкая дуга аорты. Недостаточность аортального клапана с регургитацией первой степени.

Динамика и исходы

Клинико-динамическое наблюдение за пациентом с момента верификации диагноза ФОП позволяет выделить периоды наибольшей активности патологической оссификации — в возрасте 2 лет 8 мес обнаружен первый оссификат в области задней поверхности шеи справа и в течение 2 мес после проведения биопсии и в отсутствие терапии отмечено обострение в виде появления множественных очагов гетеротопической оссификации (левая подмышечная область, область левой лопатки, множественные очаги на волосистой части головы в затылочной области). На фоне применения бисфосфоната в сочетании с ингибитором фактора некроза опухоли альфа (одно введение) в течение 11 мес формирования новых очагов не отмечено. На фоне проводимой терапии золедроновой кислотой и НПВП (нимесулид) в течение девяти лет зарегистрировано два случая обострений заболевания (в возрасте 3 лет 10 мес и 6 лет 10 мес). С возраста 7 лет 8 мес и по настоящее время (т.е. в течение 5 лет) обострений заболевания не отмечено.

Рекомендации при выписке

1. Плановая госпитализация в кардиологическое отделение через 6 мес с целью введения золедроновой кислоты.

2. Нимесулид 25 мг 3 раза/сут на постоянной основе.
3. Диспансерный учет у педиатра, ревматолога, эндокринолога, стоматолога.
4. Медицинский отвод от занятий физической культурой.
5. Профилактика инфекционных заболеваний (ограничение контактов в сезон острых респираторных заболеваний, дотация витамина D в профилактической дозировке (1500 МЕ/сут) круглогодично, перевод ребенка на домашнее обучение).
6. Охранительный режим, профилактика бытового травматизма.
7. Диета с ограничением кальцийсодержащих продуктов, сахара.
8. Противопоказаны сеансы массажа, внутримышечные инъекции.

Прогноз

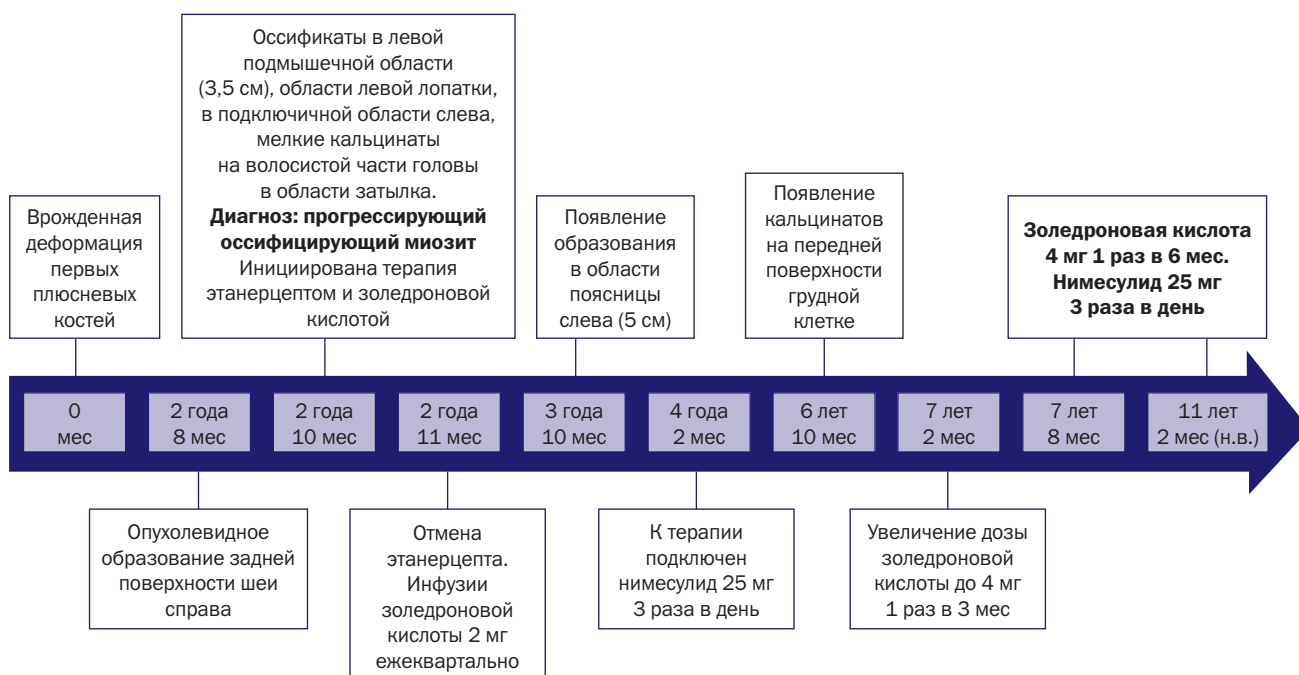
Большинство пациентов к 20-летнему возрасту нуждаются в инвалидном кресле [1]. Средняя продолжительность жизни пациентов с ФОП составляет 40 лет [60]. Наиболее распространенными причинами смерти являются дыхательная недостаточность (в 54% случаев) и пневмония (15%) [60]. Продолжительность жизни пациентов с анкилозом нижней челюсти увеличивают альтернативные методы питания (энтеральное зондовое, а также посредством гастростомы) [60].

Судить о прогнозе у пациента А. сложно, так как, несмотря на комбинированную терапию бисфосфонатами и нимесулидом, было отмечено появление новых оссификатов, после чего принято решение об увеличении доз золедроновой кислоты с положительным эффектом — появления новых оссификатов в течение последних 5 лет не отмечено. Это позволяет судить об эффективности проводимой терапии, однако спорадические обострения ФОП не поддаются прогнозированию [46].

Временная шкала

Динамика симптомов заболевания в соотнесении с применяемой терапией представлена на рис. 5.

Рис. 5. Пациент А.: хронология развития болезни, коррекция терапевтической тактики и ключевые события
Fig. 5. Patient A: disease course, changes in treatment strategies, and key events



ОБСУЖДЕНИЕ

Мальчик с врожденной вальгусной деформацией первых пальцев стоп и дебютом заболевания в раннем детском возрасте имел прогрессирующее появление очагов гетеротопической оссификации, замедлившееся на фоне увеличения дозировки бисфосфоната и включения в терапию НПВП.

Дебют заболевания в возрасте до 3 лет ранее описан в трех клинических наблюдениях из 10 [9, 61]. Клиническая манифестация ФОП у нашего пациента протекала с появлением опухолевидного образования по задней поверхности шеи, расцененного как лимфопролиферативное заболевание, что потребовало проведения открытой биопсии. Биопсия является крайне нежелательной манипуляцией при ФОП по причине высокого риска ятрогенных осложнений [46], которых в нашем случае отмечено не было. В наблюдении D. Solomon и соавт. (2018) описан схожий дебют клинической манифестации в аналогичном возрасте (2 года 8 мес) и локализации первичного гетеротопического очага — опухолевидного образования мягких тканей шеи, расцененного как саркома [61]. Также у пациента имелась врожденная деформация первых пальцев стоп (*hallux valgus*) [61]. Ранее описан дебют у пациента в возрасте 10 мес после хирургического вмешательства по поводу врожденной деформации стопы (клинодактилия) [9]. Дебют заболевания в раннем школьном возрасте связан с механическими травмами, на месте которых формируются патологические оссификаты [15, 62].

Для ФОП характерным диагностическим признаком является врожденная аномалия пальцев стоп (*hallux valgus*, клинодактилия, подвывих плюснефалангового сустава, аддактилия первого пальца стопы), что может служить поводом для обращения к врачу травматологу-ортопеду в связи с косметическим дефектом и затруднением в подборе и ношении обуви [9]. Очаги гетеротопической оссификации в подавляющем большинстве клинических случаев локализованы вдоль позвоночного столба [9, 15, 61], в области крупных суставов [62], в области грудной клетки [63], в аксиллярных областях [64].

Анализируя медикаментозную терапию ФОП, описанную в литературе (клинические случаи), следует указать на отсутствие единых подходов. Как правило, прибегают к назначению системных глюкокортикостероидов [61, 62, 64] и НПВП [62, 64]. В части клинических наблюдений подходы к медикаментозной терапии не представлены [9, 15, 63]. Описанный нами пациент получает базисную терапию в соответствии с клиническими рекомендациями Международного клинического консорциума по прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии (2019) [46], что, вероятно, способствовало предотвращению стойких деформаций за счет формирования гетеротопической оссификации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФОП является крайне редким генетическим заболеванием и одним из самых тяжелых состояний гетеротопической оссификации у людей. Диагностика ФОП представляется трудной задачей ввиду спорадического течения и схожей с многими заболеваниями клинической картиной. Эпизодическое и непредсказуемое течение ФОП делает невозможным прогноз заболевания. Эффективное и специфическое лечение этой болезни

не разработано, однако в последнее время обсуждаются потенциальные мишени для таргетной терапии, проводятся клинические испытания перспективных препаратов.

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Авторы статьи выражают признательность врачам Республиканской детской клинической больницы и лично врачу-онкогематологу Игорю Станиславовичу Севериновскому, первым заподозрившему наличие у пациента А. орфанное заболевание, а также главному детскому ревматологу Северо-Западного федерального округа доктору медицинских наук, профессору Михаилу Михайловичу Костику за консультирование пациента и помощь в выборе схемы лечения.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors express their gratitude to the doctors of the Republican Children's Clinical Hospital and personally to oncohematologist Igor Stanislavovich Severinovsky who was the first to suspect that patient A. had an orphan disease, and to chief pediatric rheumatologist of North-Western Federal District, doctor of medicine, prof. Mikhail Mikhailovich Kostik for patient counseling and his help in choosing the treatment regimen.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

Законным представителем пациента дано подписанное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая и использование медицинских данных пациента (результатов обследования, лечения и наблюдения, фотографий) в научных целях (дата подписания 15.02.2022).

INFORMED CONSENT

Patient's legal representative had signed written informed voluntary consent on publication of clinical case description and usage of patient's medical data (diagnosis and treatment results, photos) for scientific purposes (signed on 15.02.2022).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

Н.Н. Кораблева

<https://orcid.org/0000-0001-8195-8111>

Е.В. Берестнев

<https://orcid.org/0000-0002-6449-5407>

С.М. Киселев

<https://orcid.org/0000-0002-3153-0149>

Н.Ф. Чипсанова

<https://orcid.org/0000-0001-6524-9892>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Pignolo R, Shore E, Kaplan F. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Clinical and Genetic Aspects. *Orphanet J Rare Dis*. 2011; 6(1):80. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-80>
- Miao J, Zhang C, Wu S, et al. Genetic abnormalities in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *Genes Genet Syst*. 2012; 87(4):213–219. doi: <https://doi.org/10.1266/ggs.87.213>
- Palhares D, Leme L. Miosite ossificante progressiva: uma perspectiva no controle da doença. *J Pediatr (Rio J)*. 2001;77(5): 431–434. doi: <https://doi.org/10.2223/jped.287>
- Rothschild B, Martin L, Timm R. A new spontaneous model of fibrodysplasia ossificans progressiva. *Brazilian Geographical Journal: Geosciences and Humanities Research Medium*. 2010;1(2): 228–237.
- Delai PLR, Kantanie S, Santili C, et al. Fibrodysplasia ossificante progressiva: uma doença hereditária de interesse multidisciplinar. *Rev Bras Ortop*. 2004;39(5).
- Araújo Júnior C, Carvalho T, Costa M, et al. Fibrodysplasia ossificante progressiva: relato de caso e achados radiográficos. *Radiol Bras*. 2005;38:69–73; doi: <https://doi.org/10.1590/S0100-39842005000100014>
- Kartal-Kaess M, Shore E, Xu M, et al. Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP): watch the great toes! *Eur J Pediatr* 2010;169(11):1417–1421. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-010-1232-5>
- Shehab D, Elgazzar A, Collier B. Heterotopic ossification. *J Nucl Med*. 2002;43(3):346–353.
- Коваленко-Клычкова Н.А., Клычкова И.Ю., Кенис В.М., Мельченко Е.В. Прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия у детей (обзор литературы и анализ 5 клинических случаев) // *Травматология и ортопедия России*. — 2014. — Т. 20. — № 1. — С. 102–109. — doi: <https://doi.org/10.21823/2311-2905-51> [Kovalenko-Klychkova NA, Klychkova IY, Kenis VM, Melchenko EV. Fibrodysplasia ossificans progressiva in children (review and clinical analysis of 5 case reports). *Travmatologiya i ortopediya Rossii = Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2014;20(1):102–109. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21823/2311-2905-51>]
- Антелав А.А., Никишина И.П., Гусева И.А. и др. Прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия // *РМЖ*. — 2015. — Т. 23. — № 7. — С. 415–420. [Antelava OA, Nikishina IP, Guseva IA, et al. Progressiviruyushchaya ossifitsiruyushchaya fibrodysplaziya. *RMJ*. 2015;23(7):415–420. (In Russ).]
- Севбитов А.В., Даншина С.Д., Кузнецова М.Ю. и др. ICON как метод выбора нейнъекционного метода лечения начального кариеса у пациентов с фибродисплазией оссифицирующей прогрессирующей: клинический случай // *Российский стоматологический журнал*. — 2019. — Т. 23. — № 6. — С. 280–283. [Sevbitov AV, Danshina SD, Kuznetsova MYu, et al. ICON as a method of choice for injectable treatment of initial caries in patients with ossifying progressive fibrodysplasia: a clinical case. *Journal of Dentistry*. 2019;23(6):280–283. (In Russ).]
- Севбитов А.В., Даншина С.Д., Борисов В.В. и др. Диагностика оссификатов с применением методов компьютерной томограммы у пациентов с диагнозом «фибродисплазия оссифицирующая прогрессирующая» // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. — 2021. — № 1. — С. 154–158. — doi: [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2021-1\(77\)-154-158](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2021-1(77)-154-158) [Sevbitov AV, Danshina SD, Borisov VV, et al. Diagnosis of ossification using computed tomography methods in patients diagnosed with “fibrodysplasia ossifying progressive”. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2021;1(77):154–158. (In Russ). doi: [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2021-1\(77\)-154-158](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2021-1(77)-154-158)]
- Sferco A, Naser C, Robledo H, et al. Fibrodysplasia ossificante progresiva: pautas para su reconocimiento. *Arch Argent Pediatr*. 2001;99(3):249–252.
- Kaplan FS, Pignolo RJ, Glaser DL, Shore EM. *The seventeenth annual report of the fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) collaborative project*. 2008. Available online: https://d3n8a8pro7vnmx.cloudfront.net/ifopa/pages/340/attachments/original/1481844970/17ANNUAL_REPORT-17-Revised_4.17_FK.pdf. Accessed on December 04, 2022.
- Shaikh N, Arif F. Fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Pak Med Assoc*. 2011;61(4):397–399.
- Козлова С.И., Демикова Н.С. *Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование*. — М.: КМК; 2007. — 448 с. [Kozlova SI, Demikova NS. *Nasledstvennye sindromy i mediko-geneticheskoe konsul'tirovanie*. Moscow: KMK; 2007. 448 s. (In Russ).]
- Kaplan FS, Le Merrer ML, Glaser DL, et al. Fibrodysplasia ossificans progressiva. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008;22(1): 191–205. doi: <https://doi.org/10.1016/j.berh.2007.11.007>
- Chakkalakal S, Zhang D, Culbert A, et al. An Acvr1 R206H knock-in mouse has fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Bone Miner Res*. 2012;27(8):1746–1756. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.1637>
- Mao L, Yano M, Kawao N, et al. Role of matrix metalloproteinase-10 in the BMP-2 inducing osteoblastic differentiation. *Endocr J*. 2013;60(12):1309–1319. doi: <https://doi.org/10.1507/endocr.ej13-0270>
- Giacopelli F, Cappato S, Tonachini L, et al. Identification and characterization of regulatory elements in the promoter of ACVR1, the gene mutated in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:145. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-145>
- Mura M, Cappato S, Giacopelli F, et al. The Role of the 3'UTR Region in the Regulation of the ACVR1/Alk-2 Gene Expression. *PLoS One*. 2012;7(12):e50958. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050958>
- Kaplan F, McCluskey W, Hahn G, et al. Genetic transmission of fibrodysplasia ossificans progressiva. Report of a family. *J Bone Joint Surg Am*. 1993;75(8):1214–1220. doi: <https://doi.org/10.2106/00004623-199308000-00011>
- Shore EM, Feldman GJ, Xu M, Kaplan FS. The genetics of fibrodysplasia ossificans progressiva. *Clin Rev Bone Miner Metab*. 2005;3(1):201–204
- Martelli A, Santos A. Cellular and morphological aspects of fibrodysplasia ossificans progressiva. *Organogenesis*. 2014;10(3): 303–311. doi: <https://doi.org/10.4161/org.29206>
- Xiao Y, Xiang L, Shao J. Bone morphogenetic protein. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007;362(3):550–553; doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.08.045>
- Kaplan F, Groppe J, Pignolo R, et al. Morphogen Receptor Genes and Metamorphogenesis: Skeleton Keys to Metamorphosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1116(1):113–133. doi: <https://doi.org/10.1196/annals.1402.039>
- Hughes F, Collyer J, Stanfield M, et al. The effects of bone morphogenetic protein-2, -4, and -6 on differentiation of rat osteoblast cells in vitro. *Endocrinology*. 1995;136(6):2671–2677. doi: <https://doi.org/10.1210/endo.136.6.7750491>
- Kaplan F, Fiori J, DE LA Peña LS, et al. Dysregulation of the BMP-4 Signaling Pathway in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1068(1):54–65. doi: <https://doi.org/10.1196/annals.1346.008>
- Zhang D, Schwarz E, Rosier R, et al. ALK2 Functions as a BMP Type I Receptor and Induces Indian Hedgehog in Chondrocytes During Skeletal Development. *J Bone Miner Res*. 2003;18(9): 1593–1604. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.2003.18.9.1593>
- Moreira P, An Y, Santos A, Genari S. In vitro analysis of anionic collagen scaffolds for bone repair. *J Biomed Mater Res*. 2004; 71B(2):229–237. doi: <https://doi.org/10.1002/jbm.b.30026>
- Kaplan F, Xu M, Glaser D, et al. Early Diagnosis of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *Pediatrics*. 2008;121(5):e1295–e1300. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2007-1980>
- Kaplan F, Chakkalakal S, Shore E. Fibrodysplasia ossificans progressiva: mechanisms and models of skeletal metamorphosis. *Dis Models Mech*. 2012;5(6):756–762. doi: <https://doi.org/10.1242/dmm.010280>
- Rocke DM, Zasloff M, Peeper J, et al. Age- and joint-specific risk of initial heterotopic ossification in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. *Clin Orthop Relat Res*. 1994;(301):243–248.
- Kitterman J, Kantanie S, Rocke D, Kaplan F. Iatrogenic Harm Caused by Diagnostic Errors in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *Pediatrics*. 2005;116(5):e654–e661. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2005-0469>
- Kaplan F, Glaser D, Shore E, et al. The Phenotype of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *Clin Rev Bone Miner Metab*. 2005;3(3-4): 183–188. doi: <https://doi.org/10.1385/bmm:3:3-4:183>
- Pignolo R, Suda R, Kaplan F. The fibrodysplasia ossificans progressiva lesion. *Clinic Rev Bone Miner Metab*. 2005;3(1): 195–200. doi: <https://doi.org/10.1385/BMM:3:3-4:195>

37. Schaffer A, Kaplan F, Tracy M, et al. Developmental Anomalies of the Cervical Spine in Patients With Fibrodysplasia Ossificans Progressiva Are Distinctly Different From Those in Patients With Klippel-Feil Syndrome. *Spine*. 2005;30(12):1379–1385. doi: <https://doi.org/10.1097/01.brs.0000166619.22832.2c>
38. Kaplan F, Strear C, Zasloff M. Radiographic and scintigraphic features of modeling and remodeling in the heterotopic skeleton of patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. *Clin Orthop Relat Res*. 1994;(304):238–247.
39. Deirmengian G, Hebel N, O'Connell M, et al. Proximal Tibial Osteochondromas in Patients with Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *J Bone Joint Surg*. 2008;90(2):366–374. doi: <https://doi.org/10.2106/jbjs.g.00774>
40. Kaplan F, Xu M, Seemann P, et al. Classic and atypical fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) phenotypes are caused by mutations in the bone morphogenetic protein (BMP) type I receptor ACVR1. *Hum Mutat*. 2008;30(3):379–390. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.20868>
41. Kaplan F, Glaser D. Thoracic Insufficiency Syndrome in Patients With Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *Clin Rev Bone Miner Metab*. 2005;3(3-4):213–216. doi: <https://doi.org/10.1385/bmm:3:3-4:213>
42. Levy C, Lash A, Janoff H, Kaplan F. Conductive Hearing Loss in Individuals with Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *Am J Audiol*. 1999;8(1):29–33. doi: [https://doi.org/10.1044/1059-0889\(1999\)011](https://doi.org/10.1044/1059-0889(1999)011)
43. Verma A, Aga P, Singh S, Singh R. The stone man disease: fibrodysplasia ossificans progressiva: imaging revisited. *Case Reports*. 2012;2012(jul25 1):bcr2012006422–bcr2012006422. doi: <https://doi.org/10.1136/bcr-2012-006422>
44. Al Kaissi A, Kenis V, Ben Ghachem M, et al. The Diversity of the Clinical Phenotypes in Patients With Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *J Clin Med Res*. 2016;8(3):246–253. doi: <https://doi.org/10.14740/jocmr2465w>
45. Herring J. *Tachdjian's pediatric orthopaedics*. Elsevier; 2021.
46. Kaplan F, Al Mukaddam M, Brown M, et al. The medical management of fibrodysplasia ossificans progressiva: current treatment considerations. *Proc Intl Clin Council FOP*. 2019;1:1-111. https://www.ifopa.org/for_medical_professionals. Accessed on December 04, 2022.
47. Bastepe M, Jüppner H. Pseudohypoparathyroidism, Albright's Hereditary Osteodystrophy, and Progressive Osseous Heteroplasia: Disorders Caused by Inactivating GNAS Mutations. In: *Endocrinology: Adult and Pediatric*. Elsevier; 2016. pp. 1147–1159.e6. doi: <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-18907-1.00066-4>
48. Adegbite N, Xu M, Kaplan F, et al. Diagnostic and mutational spectrum of progressive osseous heteroplasia (POH) and other forms of GNAS-based heterotopic ossification. *Am J Med Genet A*. 2008;146A(14):1788–1796. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32346>
49. Pignolo R, Foley K. Nonhereditary Heterotopic Ossification: Implications for Injury, Arthropathy, and Aging. *Clin Rev Bone Miner Metab*. 2005;3(3-4):261–266. doi: <https://doi.org/10.1385/bmm:3:3-4:261>
50. Zaghoul K, Heuer G, Guttenberg M, et al. Lumbar puncture and surgical intervention in a child with undiagnosed fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Neurosurg Pediatr*. 2008;1(1):91–94. doi: <https://doi.org/10.3171/ped-08/01/091>
51. Cappato S, Giacomelli F, Ravazzolo R, et al. The Horizon of a Therapy for Rare Genetic Diseases: A “Druggable” Future for Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *Int J Mol Sci*. 2018;19(4):989. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms19040989>
52. Song H, Wang Q, Wen J, et al. ACVR1, a Therapeutic Target of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva, Is Negatively Regulated by miR-148a. *Int J Mol Sci*. 2012;13(2):2063–2077. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms13022063>
53. Wentworth K, Masharani U, Hsiao E. Therapeutic advances for blocking heterotopic ossification in fibrodysplasia ossificans progressiva. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(6):1180–1187. doi: <https://doi.org/10.1111/bcp.13823>
54. Haviv R, Moshe V, De Benedetti F, et al. Is fibrodysplasia ossificans progressiva an interleukin-1 driven auto-inflammatory syndrome? *Pediatr Rheumatol*. 2019;17(1):84. doi: <https://doi.org/10.1186/s12969-019-0386-6>
55. Eekhoff E, Netelenbos J, de Graaf P, et al. Flare-Up After Maxillofacial Surgery in a Patient With Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: An [18F]-NaF PET/CT Study and a Systematic Review. *JBM R Plus*. 2017;2(1):55–58. doi: <https://doi.org/10.1002/jbm4.10008>
56. Moore R, Dormans J, Drummond D, et al. Chin-on-Chest Deformity in Patients with Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *J Bone Joint Surg Am*. 2009;91(6):1497–1502. doi: <https://doi.org/10.2106/jbjs.h.00554>
57. Scarlett R, Rocke D, Kantanie S, et al. Influenza-like Viral Illnesses and Flare-ups of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *Clin Orthop Relat Res*. 2004;(423):275–279. doi: <https://doi.org/10.1097/01.blo.0000129557.38803.26>
58. Lanchoney T, Cohen R, Rocke D, et al. Permanent heterotopic ossification at the injection site after diphtheria-tetanus-pertussis immunizations in children who have fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Pediatr*. 1995;126(5):762–764. doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(95\)70408-6](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(95)70408-6)
59. Luchetti W, Cohen R, Hahn G, et al. Severe restriction in jaw movement after routine injection of local anesthetic in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 1996;81(1):21–25. doi: [https://doi.org/10.1016/s1079-2104\(96\)80141-7](https://doi.org/10.1016/s1079-2104(96)80141-7)
60. Kaplan F, Zasloff M, Kitterman J, et al. Early Mortality and Cardiorespiratory Failure in Patients with Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *J Bone Joint Surg Am*. 2010;92(3):686–691. doi: <https://doi.org/10.2106/jbjs.i.00705>
61. Solomon D, Wakjira I, Hailu D, Gorfy Y. Fibroplasia Ossificans Progressiva: A Case Report of a Rare Disease Entity. *Ethiop J Health Sci*. 2018;28(4):513–516. doi: <https://doi.org/10.4314/ejhs.v28i4.17>
62. Shah ZA, Rausch S, Arif U, El Yafawi B. Fibrodysplasia ossificans progressiva (stone man syndrome): a case report. *J Med Case Rep*. 2019;13(1):364. doi: <https://doi.org/10.1186/s13256-019-2297-z>
63. Aziz PAA, Panhwar IA. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva in a 5-Year Boy. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2019;29(11):1129–1130. doi: <https://doi.org/10.29271/jcpsp.2019.11.1129>
64. Garcia-Pinzas J, Wong JE, Fernández MA, Rojas-Espinoza MA. Fibrodysplasia ossificans progressiva: diagnosis in primary care. *Rev Paul Pediatr*. 2013;31(1):124–128. doi: <https://doi.org/10.1590/s0103-05822013000100020>

Н.В. Журкова^{1, 2}, Н.Д. Вашакмадзе^{1, 3}, Л.К. Михайлова¹, М.А. Бабайкина¹, Н.В. Федорова¹,
Е.Ю. Воскобоева², Е.Ю. Захарова², Л.С. Намазова-Баранова^{1, 3}

¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

² МГНЦ им. Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация

³ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Результаты 14-летней ферментозаместительной терапии пациента с мукополисахаридозом, тип II: клинический случай

Контактная информация:

Журкова Наталия Вячеславовна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела орфанных болезней и профилактики инвалидирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, к. 1, e-mail: n1972z@yandex.ru

Статья поступила: 17.10.2022, принята к печати: 16.12.2022

570

Обоснование. Мукополисахаридоз, тип II (МПС II) — редкое наследственное заболевание из группы лизосомных болезней накопления, имеющее прогрессирующее течение. Для заболевания разработана эффективная ферментозаместительная терапия (ФЗТ), которая позволяет предотвратить развитие тяжелых осложнений и улучшить качество жизни пациентов. Долгосрочное наблюдение за изменением состояния здоровья отдельных пациентов на фоне ФЗТ необходимо для оценки влияния лечения на прогрессирование заболевания и в конечном итоге — на качество жизни пациента и его семьи. **Описание клинического случая.** Представлено описание результатов 14-летнего наблюдения пациента с МПС II, которому впервые в России начата ФЗТ препаратом идурсульфазы. Показаны нормализация роста, снижение частоты инфекций ЛОР-органов, уменьшение размеров печени и селезенки, стабилизация состояния и отсутствие прогрессирования симптоматики со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем, нормализация содержания гликозаминогликанов в моче. **Заключение.** Длительная терапия идурсульфазой при тяжелом течении МПС II стабилизирует соматическое состояние больного, предотвращает развитие тяжелых осложнений со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем, повышает качество жизни пациента и его семьи. Снижение содержания гликозаминогликанов мочи является важным показателем эффективности терапии в сочетании с данными соматического состояния пациента.

Ключевые слова: мукополисахаридоз, тип II, ферментозаместительная терапия, гликозаминогликаны

Для цитирования: Журкова Н.В., Вашакмадзе Н.Д., Михайлова Л.К., Бабайкина М.А., Федорова Н.В., Воскобоева Е.Ю., Захарова Е.Ю., Намазова-Баранова Л.С. Результаты 14-летней ферментозаместительной терапии пациента с мукополисахаридозом, тип II: клинический случай. *Вопросы современной педиатрии*. 2022;21(6S):570–576.

doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i6S.2478>

ОБОСНОВАНИЕ

Мукополисахаридоз, тип II (МПС II; синдром Хантера; OMIM #309900) — заболевание из группы мукополисахаридозов, вызванное нуклеотидными заменами и структурными перестройками гена *IDS*, приводящее к недостаточности фермента идуронат-2-сульфатазы и накоплению гликозаминогликанов (ГАГ) в органах и тканях и, соответственно, к нарушению их функций [1, 2]. Тип наследования МПС II — X-сцепленный рецессивный. Распространенность заболевания, по разным данным, варьирует от 0,4 до 0,99 на 100 тыс. живых новорожденных лиц мужского пола [3].

Описаны две клинические формы МПС II: нейропатическая форма, характеризующаяся прогрессирующим поражением центральной нервной системы (ЦНС) и интеллектуальными нарушениями, и ненейропатическая форма, при которой когнитивное развитие пациентов остается нормальным [2]. Пациенты как с нейропатической, так и с ненейропатической формами МПС II имеют одинаковые соматические проявления болезни

(контрактуры суставов, множественный дизостоз, патологию дыхательной и сердечно-сосудистой систем, гепатоспленомегалию, гипертрофию аденоидов, тугоухость, частые отиты, рецидивирующие грыжи), но у пациентов с нейропатической формой развиваются прогрессирующие интеллектуальные и двигательные нарушения, что приводит к тяжелым осложнениям [2]. Независимо от формы МПС II тяжелые осложнения заболевания развиваются при отсутствии патогенетической терапии, что влечет за собой снижение качества и продолжительности жизни пациентов [4].

Единственным методом патогенетической терапии пациентов с МПС II является ферментозаместительная терапия (ФЗТ) [4]. Эффективность и безопасность ФЗТ идурсульфазой изучена в многочисленных исследованиях [5, 6]. Установлено, что ФЗТ идурсульфазой приводит к снижению накопления ГАГ, уменьшению их экскреции с мочой, нормализации размеров печени и селезенки, функции дыхания и повышению физической активности [6].

В 2021 г. были опубликованы результаты изучения исходов длительной терапии идурсульфазой пациентов с МПС II по данным многоцентрового регистра Hunter Outcome Survey [6]. В исследование был включен 481 пациент. Участники исследования получали ФЗТ в течение 8 лет и были разделены на 3 группы: начало ФЗТ в возрасте до 18 мес, от 18 мес до 5 лет и старше 5 лет. Проводилось измерение концентрации ГАГ в моче, индекса массы левого желудочка, пальпируемого размера печени. Больные в возрасте старше 5 лет выполняли тесты с 6-минутной ходьбой, определением форсированной жизненной емкости легких и объема форсированного выдоха. Улучшение или стабилизация и отсутствие ухудшения по изученным показателям были отмечены во всех группах, но наиболее благоприятной была динамика показателей при иницировании ФЗТ в возрасте до 18 мес [6].

Как указано выше, применение ФЗТ приводит к снижению концентрации ГАГ в моче вплоть до ее нормализации [1, 7, 8]. Однако при проведении количественного определения ГАГ в моче необходимо учитывать влияние антропометрических показателей, возраста пациента, нарушение функции почек, вариабельность уровня креатинина в моче, поскольку содержание ГАГ в моче в комплексе с клинической картиной является одним из значимых критериев оценки эффективности терапии [1, 8].

ФЗТ оказывает положительное влияние на состояние различных систем и органов (в том числе сердечно-сосудистой системы), снижает риск инфекций верхних дыхательных путей, количество апноэ сна, нормализует размеры печени и селезенки, частично восстанавливает подвижность суставов, сопровождается прибавкой в росте, повышает качество жизни пациентов [7, 9]. Однако при внутривенном введении идурсульфазы препарат не проникает через гематоэнцефалический барьер, вследствие чего у больных с нейропатической формой заболевания происходит прогрессирование поражения ЦНС и снижение нейрокогнитивных функций [9]. На фоне ФЗТ идурсульфазой медиана выживаемости пациентов

составляет 33 года, без терапии — 21 год; риск гибели от сердечно-сосудистых и дыхательных осложнений при ФЗТ на 54% ниже, чем при ее отсутствии [10].

Опубликовано небольшое количество исследований, в которых приведены результаты долгосрочных наблюдений применения ФЗТ у пациентов с МПС II [2, 7]. Особенно это актуально для пациентов с тяжелой нейропатической формой заболевания, у которых ФЗТ была инициирована в позднем возрасте [7]. Так, по результатам исследования, проведенного в Японии, показано различие в продолжительности выживания между группами пациентов, получавших ФЗТ (33 года) и не получавших лечения (21,2 года). 7-летняя выживаемость составила при нейропатической (легкой) форме заболевания 91,2%, при нейропатической (тяжелой) — 76,7%. Описание отдельных клинических случаев нейропатической формы МПС II позволяет оценить качество жизни больных и их семей, состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем пациентов (поскольку патология данных систем приводит к развитию тяжелых, жизнеугрожающих осложнений), впоследствии использовать эти данные для системного анализа [1, 10]. Вариабельность клинических симптомов и различное течение заболевания у пациентов с МПС II обуславливают важность и актуальность долгосрочного наблюдения и описания отдельных больных с данной патологией для понимания тактики ведения [2, 7, 10].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациент, возраст 22 года, с установленным диагнозом «Мукополисахаридоз, тип II». Получает ФЗТ в течение 14 лет.

Анамнез заболевания

С 2 лет постепенно происходило огрубление черт лица, появились тугоподвижность суставов, контрактуры. Ребенок стал часто болеть респираторными заболеваниями. В возрасте 2,5 лет проведена оперативная коррекция пупочной грыжи. Ребенок консультирован генетиком, предположительный диагноз — мукополиса-

Natalia V. Zhurkova^{1, 2}, Nato D. Vashakmadze^{1, 3}, Ludmila K. Mikhaylova¹, Marina A. Babaykina¹,
Nina V. Fedorova¹, Elena Yu. Voskoboeva², Ekaterina Yu. Zakharova², Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 3}

¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

² Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Results of 14-year-long Enzyme Replacement Therapy in a Patient with Mucopolysaccharidosis Type II: Clinical Case

Background. Mucopolysaccharidosis type II (MPS II) is a rare hereditary disease from the group of lysosomal storage diseases, with progressive course. There is effective enzyme replacement therapy (ERT) for this disease, it prevents the development of severe complications and improves patients' quality of life. Long-term follow-up of health changes in individuals on ERT is required for evaluating the treatment impact on disease progression and eventually on the quality of life of the patient and his family. **Clinical case description.** Results of 14-year-long follow-up of the patient with MPS II who was the first patient on ERT with idursulfase in Russia are presented. Improvement of growth, decrease in ENT-organs infections frequency, liver and spleen sizes decrease, general stabilization, no progression in cardiovascular and respiratory events, normal levels of glycosaminoglycans in urine are shown. **Conclusion.** Long-term therapy with idursulfase in severe MPS II stabilizes the patient's somatic condition, prevents the development of severe complications in cardiovascular and respiratory systems, improves the quality of life of the patient and his family. Urinary glycosaminoglycans level decrease is the important indicator of the therapy efficacy along with overall patient's somatic state.

Keywords: mucopolysaccharidosis type II, enzyme replacement therapy, glycosaminoglycans

For citation: Zhurkova Natalia V., Vashakmadze Nato D., Mikhaylova Ludmila K., Babaykina Marina A., Fedorova Nina V., Voskoboeva Elena Yu., Zakharova Ekaterina Yu., Namazova-Baranova Leyla S. Results of 14-year-long Enzyme Replacement Therapy in a Patient with Mucopolysaccharidosis Type II: Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2022;21(6S):570–576. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i6S.2478>

харидоз. Особенности фенотипа при осмотре в возрасте 2,5 лет: гиперстеническое телосложение, макроцефалия, скафоцефалия, изменения лица по типу «гаргоилизма», широкая, запавшая переносица, пухлые губы, редкие зубы, шумное дыхание, густые жесткие волосы, пупочная грыжа, выступающий живот, брахидактилия, тугоподвижность в дистальных межфаланговых суставах, локтевых, коленных, голеностопных, лучезапястных суставах, гепатоспленомегалия.

Ребенок обследован в лаборатории наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра (Москва). По данным электрофореза ГАГ — аномальный спектр экскретируемых ГАГ, характерных для МПС I и МПС II (дерматансульфат, гепарансульфат, хондроитинсульфат). Выявлена крайне низкая активность идуронатсульфатазы в лейкоцитах — 8,2 нМ/мг/24 ч (норма 18,8–82 нМ/мг/24 ч). На основании клинической картины и данных лабораторного обследования установлен диагноз «Мукополисахаридоз, тип II». Диагноз подтвержден методом прямого автоматического секвенирования: в экзоне 9 гена *IDS* выявлен нуклеотидный вариант *c.1402C>T* (chrX:148564528G>A; NM_000202.8; rs199422231) в гомозиготном состоянии, приводящий к аминокислотному варианту *p.R468W*. Нуклеотидный вариант отсутствует в контрольной выборке gnomAD, v2.1.1, но описан в международной базе HGMD professional, версия 2022.1 у пациентов с мукополисахаридозом, тип II. У матери пробанда данный нуклеотидный вариант выявлен в гетерозиготном состоянии.

Семейный анамнез отягощен: троюродный брат матери страдает мукополисахаридозом, тип II.

Анамнез жизни

Ребенок от второй беременности (первая беременность — дочь, 32 года, здорова), протекавшей физиологически. Роды вторые срочные, самостоятельные. Оценка по шкале APGAR — 8/9 баллов. Масса тела — 4730 г, длина — 53 см. Раннее предречевое и моторное развитие — по возрасту. Речь с 1 года, фразовая речь — с 1,5 лет.

Результаты наблюдения пациента в период с 3 до 8 лет (до инициации ФЗТ)

В возрасте 3 лет рост пациента составил 110 см (выше 97-го перцентиля), масса тела — 19 кг. У ребенка отмечались задержка психоречевого развития, множественные контрактуры крупных и мелких суставов, смешанная двусторонняя тугоухость, гепатоспленомегалия (печень +8 см, селезенка +3 см). По данным эхокардиографического исследования (ЭхоКГ) — пролапс и умеренное уплотнение створок митрального клапана, дилатация левого и правого желудочков.

В возрасте с 3 до 7 лет постепенно происходило ухудшение состояния пациента: ребенок медленно приобретал навыки, постепенно прогрессировали нарушения речи и поведения, учащались апноэ сна, возникла диарея. Пациент стал испытывать сложности при ходьбе, резко снизилась переносимость физических нагрузок, появились затруднения глотания. Ребенок консультирован сурдологом, диагностирована двусторонняя смешанная тугоухость I–II степени.

При сурдологическом обследовании в возрасте 4 лет диагностирована двусторонняя смешанная тугоухость III степени. При электронейромиографии в возрасте 6 лет выявлены признаки аксонально-демиелинизирующего поражения срединного нерва. Оперативное лечение не проводилось.

При обследовании в возрасте 7 лет рост пациента составил 110 см (ниже 3-го перцентиля), масса тела — 24 кг, гепатоспленомегалия (печень +11 см, селезенка +6 см, плотная). Имеются контрактуры крупных и мелких суставов. Отмечен постепенный регресс психоречевых навыков. Зафиксирован единичный судорожный приступ. При проведении электроэнцефалографического видеомониторинга выявлена эпилептиформная активность, установлен диагноз «Симптоматическая височная парциальная эпилепсия». По данным компьютерной томографии головного мозга — признаки преимущественно внутренней гидроцефалии, порэнцефалических кист обоих полушарий. При проведении ЭхоКГ обнаружены умеренная эксцентрическая гипертрофия левого желудочка, расширение левого предсердия и правого желудочка, уплотнение стенок аорты, аортальная и митральная недостаточность. Ребенок консультирован кардиологом, диагностированы гипертрофическая кардиомиопатия, недостаточность митрального и аортального клапанов, открытое овальное окно, недостаточность кровообращения 2А.

Инициация и проведение ферментозаместительной терапии

В возрасте 8 лет мальчик был обследован в Центре по диагностике и лечению лизосомных болезней накопления детской больницы университета г. Майнца (Германия). Результаты обследования и лечения пациента были утрачены. Тем не менее, удалось выяснить, что до начала ФЗТ концентрация ГАГ в моче составляла 18,15 мг/ммоль креатинина (норма < 7,7 мг/ммоль креатинина). В указанной клинике был назначен препарат идурсульфаза (Элапраза, США) в дозе 0,5 мг/кг/сут. Аллергических и инфузионных реакций на препарат не отмечено. На фоне ФЗТ наблюдалась положительная динамика в состоянии пациента: улучшилась переносимость физических нагрузок, постепенно происходила нормализация размеров печени и селезенки, снизилась частота случаев респираторных инфекций и отитов, восстановилась подвижность суставов, произошло постепенное уменьшение тяжести синдрома обструктивного апноэ сна. Уже через 6 мес терапии отмечены изменения черт лица, уменьшилась отечность, черты лица стали более мягкими, пациент стал удерживать язык в ротовой полости (рис. 1).

Пациент продолжил получать препарат идурсульфаза в дозе 0,5 мг/кг/сут еженедельно внутривенно капельно с положительной динамикой. Наблюдались увеличение роста, нормализация состояния дыхательной и сердечно-сосудистой систем, размеров печени и селезенки. Однако в возрасте 11 лет у больного возобновились судорожные приступы, на фоне которых появилась статическая и динамическая атаксия. У ребенка также отмечался псевдобульбарный синдром. Пациент госпитализирован в отделение психоневрологии, где ему были проведены комплексное обследование и подбор противосудорожной терапии. По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга — картина выраженной атрофической вентрикуломегалии с глиозно-кистозными изменениями белого вещества больших полушарий головного мозга (картина характерна для мукополисахаридозов). Признаков острого нарушения мозгового кровообращения и невральной компрессии на уровне позвоночника не выявлено. При проведении ЭхоКГ обнаружены умеренное расширение полостей сердца, восходящей части дуги аорты, недостаточность аортального и митрального клапанов 1–2-й степени. Систолиадиастолическая функция не нарушена.

Рис. 1. Внешний вид пациента с МПС II до и в течение 10 мес после начала ФЗТ
Fig. 1. General appearance of the patient with IPS II before and within 10 months after ERT onset



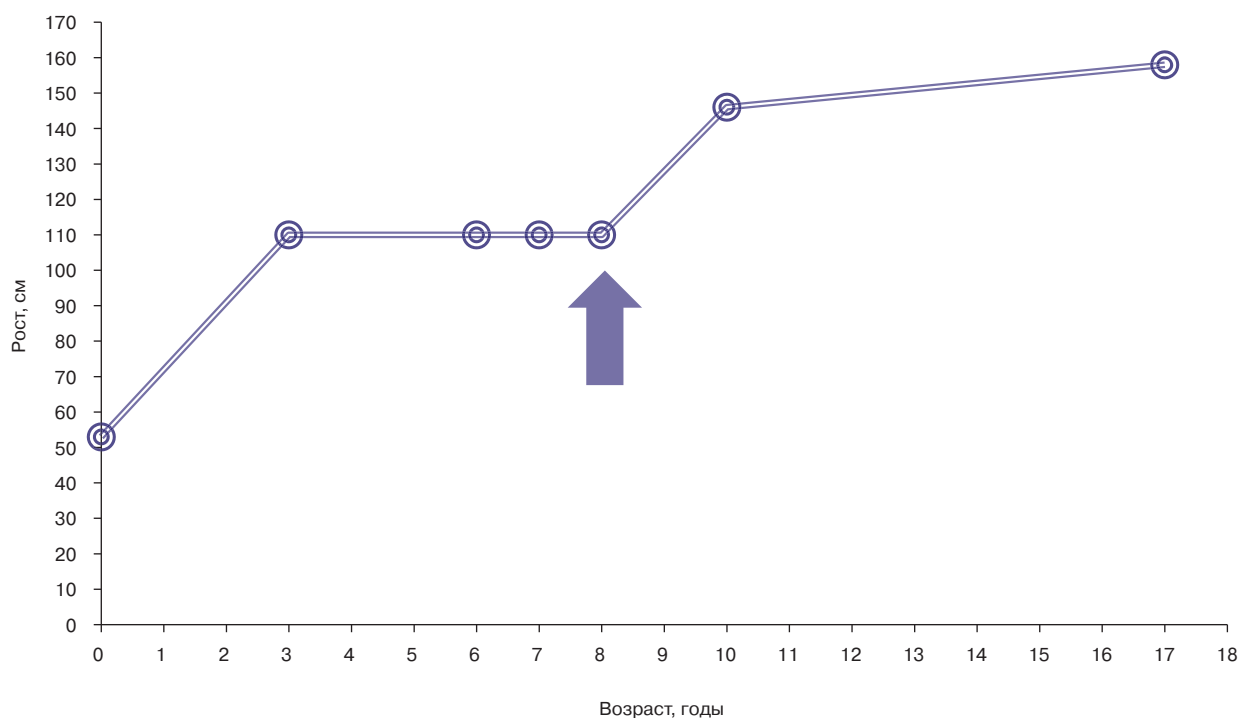
Источник: фотографии из семейного архива (предоставлены родителем пациента).
 Source: family archive photos (provided by patient's parent).

По данным УЗИ органов брюшной полости — признаки увеличения размеров печени, паренхима диффузно неоднородна, «тяжистость» печеночного рисунка, селезенка нормальных размеров, паренхима не изменена. Проведено полисомнографическое обследование, по результатам которого выявлено уменьшение количества и продолжительности эпизодов нарушения дыхания во сне по сравнению с исследованием, проведенным в возрасте 9 лет.

В 13 лет у пациента возобновились эпилептические приступы с потерей сознания, проведена коррекция противосудорожной терапии. В 15 лет осуществлены повторное обследование и подбор противосудорожной терапии. При этом соматическое состояние пациента оставалось стабильным. Отмечалась выраженная положительная динамика роста (рис. 2).

В возрасте 17 лет пациент проходил комплексное стационарное обследование. При осмотре: рост —

Рис. 2. Динамика роста пациента с МПС II до и на фоне ФЗТ
Fig. 2. Patient with IPS II growth dynamics before and on ERT



Примечание. Стрелкой отмечено начало ФЗТ идурсульфазой.
 Источник: Журкова Н.В. и соавт., 2022.
 Note. Arrow indicates the ERT onset (with idursulfase).
 Source: Zhurkova N.V. et al., 2022.

158 см, масса тела — 53 кг, окружность головы — 58 см. Изменение черт лица по типу «гаргоилизма», макроглоссия, макроцефалия, скафоцефалия. Изменения скелета по типу множественного дизостоза, контрактуры крупных и мелких суставов, преимущественно голеностопных, коленных ($S > D$), локтевых, пястно-фаланговых, тазобедренных суставов, ограничение подвижности нижней челюсти. Контакт ограниченно доступен. Внимание привлекается, но быстро истощается. Непостоянное расходящееся содружественное косоглазие. Двусторонняя нейросенсорная тугоухость II степени. Тонус мышц в руках и ногах проверить невозможно из-за контрактур в суставах, $D = S$. Сила мышц в руках — 3–4 балла, $D = S$, в ногах — 2 балла, $D = S$. Сухожильные рефлексы с рук локтевые оживлены, карпорадиальный средней живости с расширенных рефлексогенных зон, симметричные, с ног высокие, рефлексогенные зоны расширены, клоноиды стоп, $D = S$, симметричные. Брюшные рефлексы снижены, истощаются. Координаторные нарушения: статическая и динамическая атаксия. Пациент ходит с поддержкой на небольшие расстояния, самостоятельно садится, сидит, различает своих-чужих, понимает простые инструкции, манипулирует предметами. Речь — отдельные звуки. Отмечаются гиперсаливация, множественный кариес зубов, бруксизм. Печень +2 см от края реберной дуги, селезенка не пальпируется. При аускультации: в легких дыхание везикулярное, симметрично и равномерно проводится во все отделы, ослаблено в нижних отделах, патологические дыхательные шумы отсутствуют, тоны сердца звучные, аритмичные.

При ЭхоКГ выявлены умеренные изменения створок митрального, трикуспидального клапанов, умеренный пролапс створок, митральная и трикуспидальная регургитация 1-й степени, аортальная регургитация 1-й степени, незначительная дилатация восходящей аорты. Состояние без отрицательной динамики по сравнению с исследо-

ванием в возрасте 12 лет. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) брюшной полости и почек признаки умеренной гепатомегалии, диффузных паренхиматозных изменений печени, изменения сосудов селезенки и паренхиматозных изменений селезенки, вторичных изменений поджелудочной железы, увеличения размеров обеих почек. По данным кардиореспираторного мониторинга — признаки синдрома апноэ во сне средней (ближе к легкой) степени тяжести. Обращает на себя внимание неравномерное распределение эпизодов апноэ/гипопноэ в течение ночи.

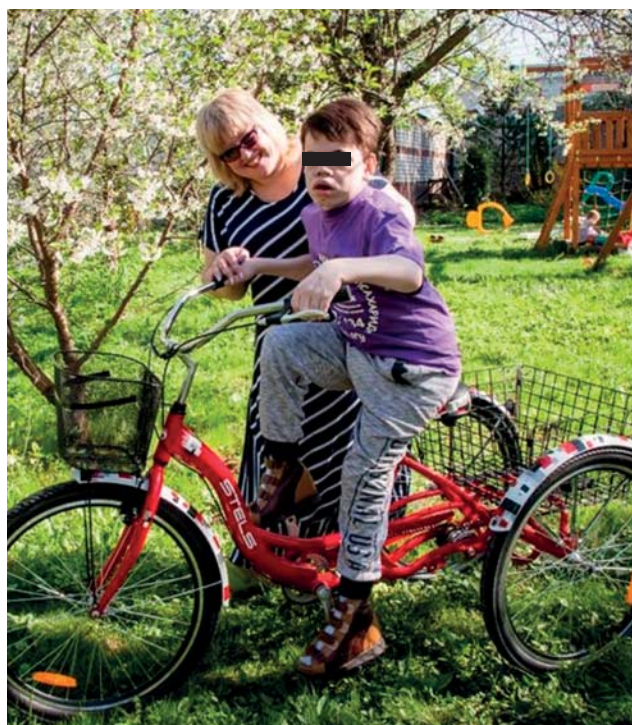
Пациент выписан с диагнозом: «Мукополисахаридоз, тип II (болезнь Хантера). Спастический тетрапарез. Дементный синдром. Псевдобульбарный синдром. Симптоматическая фокальная лобная эпилепсия. Недостаточность митрального, аортального и трикуспидального клапанов, функциональный класс 1–2. Синдром обструктивного апноэ сна средней степени. Хронический аспирационный бронхит вне стадии обострения. Множественные контрактуры суставов верхних и нижних конечностей. Эквинусная деформация стоп. Ангипатия сетчатки. Двусторонняя нейросенсорная тугоухость II степени. Лекарственная аллергия. Хронический гранулирующий периодонтит, хронический фиброзный пульпит, кариес дентина». В дальнейшем соматическое состояние пациента оставалось стабильным (рис. 3). Тяжесть состояния определялась прогрессирующим поражением ЦНС.

В возрасте 19 лет по данным ЭхоКГ выявлены признаки уплотнения клапанов, недостаточность митрального клапана 1-й степени, трикуспидального клапана 1-й степени, аортального клапана 1-й степени без отрицательной динамики.

В возрасте 22 лет состояние пациента на фоне ФЭТ остается стабильным. У пациента отмечаются контрактуры крупных и мелких суставов, деформация позвоночника и грудной клетки, эквинусная деформация стоп,

Рис. 3. Пациент с МПС II в возрасте 18 (слева) и 19 лет (справа)

Fig. 3. Patient with MPS II at the age of 18 (left) and 19 (right) years old



Источник: фотографии из семейного архива (предоставлены родителем пациента).
Source: family archive photos (provided by patient's parent).

спастический тетрапарез, сходящийся страбизм, псевдобульбарный синдром, гиперсаливация, двусторонняя нейросенсорная тугоухость II степени, выраженное снижение интеллекта, инверсия сна. Симптоматическая фокальная эпилепсия, ремиссия с 2016 г. Пациент различает близких, выражает простые эмоции, дифференцирует простые действия, которые ему нравятся или не нравятся, улыбается, смеется, удерживает предметы в руках, кратковременно может стоять с поддержкой с двух сторон. Нормализованное содержание ГАГ в моче пациента составило 5,4 мг/ммоль креатинина (возрастная норма < 6,0 мг/ммоль креатинина) (рис. 4).

Прогноз

Отсутствие отрицательной динамики со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем в течение 14-летнего периода является важным показателем стабилизации соматического состояния пациента и улучшения качества его жизни.

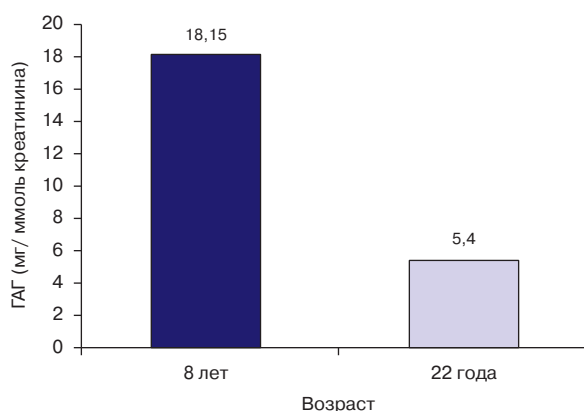
ОБСУЖДЕНИЕ

Актуальность описания представленного клинического случая обусловлена длительным (14-летним) периодом наблюдения за пациентом, который первым из российских детей начал получать ФЗТ препаратом идурсульфазой. И хотя ФЗТ была инициирована в возрасте 8 лет, когда больной с нейропатической формой МПС II уже имел выраженную клиническую картину заболевания, она была эффективной. Через год после инициации ФЗТ у пациента отмечалась прибавка в росте, улучшилась двигательная активность, пациент стал существенно реже болеть респираторными заболеваниями, у него нормализовались размеры печени и селезенки, постепенно стабилизировалось состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Однако в связи с тем, что препарат не проникает через гематоэнцефалический барьер, поражение ЦНС постепенно прогрессировало, что согласуется с данными литературы [6].

В настоящее время опубликовано большое количество работ, в которых изучалась эффективность раннего начала ФЗТ. Так, N. Grant и соавт. опубликовали результаты ФЗТ идурсульфазой двух братьев с нейропатической формой синдрома Хантера, у одного из которых диагноз верифицирован в возрасте 3 лет 7 мес, у другого — в 12 мес. Обоим детям ФЗТ была начата через 1 мес после постановки диагноза. Через 10 лет после начала ФЗТ у старшего брата наблюдались тяжелые нейрокогнитивные нарушения, он нуждался в постоянном уходе, а младший брат имел значительно менее выраженные клинические проявления и более высокое качество жизни [11]. Вместе с тем, как и в представленном нами описании, у старшего пациента снизилось количество респираторных заболеваний, отитов, тяжелых бронхообструктивных нарушений, проявления выраженного синдрома апноэ сна, тяжелого поражения сердечно-сосудистой системы. У обоих детей не было отставания в росте. Однако, как и у описанного нами пациента, у старшего из братьев отмечено прогрессирование неврологической симптоматики и поражения скелетной системы. Кроме того, у обоих детей в описании N. Grant и соавт. имелись инверсия сна, а также постепенно прогрессирующее нарушение когнитивного развития [11]. В клиническом случае, приведенном нами, у пациента отмечались более тяжелая неврологическая симптоматика, двигательные нарушения, эпилепсия, что, как мы предполагаем, связано с более поздним началом ФЗТ идурсульфазой и более тяжелым

Рис. 4. Концентрация ГАГ в моче пациента до начала ФЗТ и через 14 лет терапии идурсульфазой

Fig. 4. GAG levels in patient's urine before ERT onset and after 14 years of idursulfase therapy



Источник: Журкова Н.В. и соавт., 2022.

Source: Zhurkova N.V. et al., 2022.

клиническим состоянием ребенка на момент инициации этой терапии. Вместе с тем после начала ФЗТ у нашего пациента, как и у пациентов в работе [11], отмечена нормализация концентрации ГАГ в моче.

Улучшение соматического состояния пациентов и отсутствие прогрессирования патологии кардиоваскулярной системы у пациентов с синдромом Хантера на фоне ФЗТ было показано и в исследовании российских авторов [10]. При динамическом наблюдении 55 пациентов с синдромом Хантера на фоне проводимой терапии не выявлено ухудшения сердечно-сосудистой патологии и увеличения функционального класса в данной группе пациентов [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинический случай больного с МПС II, длительно получающего ФЗТ идурсульфазой, дает возможность проанализировать положительные эффекты данного метода терапии для конкретного пациента, такие как улучшение соматического состояния, отсутствие прогрессирования патологии со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной систем, нормализация содержания ГАГ в моче. Наличие положительной динамики или стабилизация состояния кардиоваскулярной, дыхательной систем в сочетании со снижением концентрации ГАГ в моче служить показателем эффективности ФЗТ у пациентов с МПС II. Улучшение качества жизни пациента, даже при позднем начале ФЗТ, показывает эффективность данного метода лечения для стабилизации соматического состояния больного.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От законного представителя пациента (матери) получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию результатов его обследования и лечения, а также публикацию его изображений, а также собственного изображения в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания 05.10.2022).

INFORMED CONSENT

Patient's legal representative (mother) had signed written informed voluntary consent on publication of diagnosis and treatment results, as well as patient's and her pictures in medical journal, electronic version included (signed on 05.10.2022).

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Выражаем благодарность президенту Межрегиональной благотворительной общественной организации «Хантер-синдром» Снежане Александровне Митиной за помощь в сборе материалов, использованных в настоящей статье.

ACKNOWLEDGEMENTS

We express our gratitude to Snezhana Aleksandrovna Mitina, the president of the “Hunter syndrome” interregional charitable public organization, for all her help in collecting the materials used in this article.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

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

Л.К. Михайлова — чтение лекций для компаний «Санофи» и «Биомарин».

Е.Ю. Захарова — чтение лекций для компаний «Такеда», «Санофи», «Биомарин», «Нанолек», «Къези».

Л.С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов и гонораров за научное консультирование и чтение лекций от фармацевтических компаний ООО «МСД Фармасьютикалс», ООО «ФОРТ», ООО «Шайер Биотех Рус», ООО «Пфайзер Инновации», ООО «Санофи-авентис груп», ООО «ЭбВи», ООО «Пьер Фабр».

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Natalia V. Zhurkova — lecturing for pharmaceutical companies Takeda, Sanofi, Biomarin, Nanolek.

Nato D. Vashakmadze — lecturing for pharmaceutical companies Takeda, Sanofi, Biomarin, Nanolek, Chiesi.

Ludmila K. Mikhaylova — lecturing for pharmaceutical companies Sanofi, Biomarin.

Ekaterina Yu. Zakharova — lecturing for pharmaceutical companies Takeda, Sanofi, Biomarin, Nanolek, Chiesi.

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.В. Журкова

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

Н.Д. Вашакмадзе

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

Л.К. Михайлова

<https://orcid.org/0000-0002-3346-865X>

М.А. Бабайкина

<https://orcid.org/0000-0001-9510-5515>

Н.В. Федорова

<https://orcid.org/0000-0003-0058-8046>

Е.Ю. Воскобоева

<https://orcid.org/0000-0002-1713-5118>

Е.Ю. Захарова

<https://orcid.org/0000-0002-5020-1180>

Л.С. Намазова-Баранова

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Kakkis E, Marsden D. Urinary glycosaminoglycans as a potential biomarker for evaluating treatment efficacy in subjects with mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab*. 2020;130(1):7–15. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2020.02.006>
- Yee KS, Alexanderian D, Feng Y, et al. Impact of the Timing of Enzyme Replacement Therapy Initiation and Cognitive Impairment Status on Outcomes for Patients with Mucopolysaccharidosis II (MPS II) in the United States: A Retrospective Chart Review. *J Health Econ Outcomes Res*. 2022;9(2):67–76. doi: <https://doi.org/10.36469/001c.36540>
- Khan SA, Peracha H, Ballhausen D, et al. Epidemiology of mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab*. 2017; 121(3):227–240. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.05.016>
- Wikman-Jorgensen PE, López Amorós A, Peris García J, et al. Enzyme replacement therapy for the treatment of Hunter disease: A systematic review with narrative synthesis and meta-analysis. *Mol Genet Metab*. 2020;131(1-2):206–210. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2020.07.005>
- Whiteman DA, Kimura A. Development of idursulfase therapy for mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): the past, the present and the future. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:2467–2480. doi: <https://doi.org/10.2147/dddt.s139601>
- Muenzer J, Botha J, Harmatz P, et al. Evaluation of the long-term treatment effects of intravenous idursulfase in patients with mucopolysaccharidosis II (MPS II) using statistical modeling: data from the Hunter Outcome Survey (HOS). *Orphanet J Rare*

- Dis. 2021;16(1):456–469. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-021-02052-4>
- Tomita K, Okamoto S, Seto T, Hamazaki T. Real world long-term outcomes in patients with mucopolysaccharidosis type II: A retrospective cohort study. *Mol Genet Metab Rep*. 2021;29:1008–1016. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2021.100816>
- Bratulic S, Limeta A, Maccari F, et al. Analysis of normal levels of free glycosaminoglycans in urine and plasma in adults. *J Biol Chem*. 2022;298(2):101575. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.101575>
- Concolino D, Deodato F, Parini R. Enzyme replacement therapy: efficacy and limitations. *Ital J Pediatr*. 2018;44(2):120. doi: <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0562-1>
- 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. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v18i6.2070> [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: <https://doi.org/10.15690/vsp.v18i6.2070>]
- Grant N, Sohn YB, Ellinwood NM, et al. Timing is everything: Clinical courses of Hunter syndrome associated with age at initiation of therapy in a sibling pair. *Mol Genet Metab Rep*. 2022;30:100845. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2022.100845>

Н.Д. Вашакмадзе^{1, 2}, Н.В. Журкова^{1, 3}, Л.К. Михайлова¹, М.А. Бабайкина¹, М.С. Карасева¹,
К.В. Пашкова¹, Е.Ю. Захарова³, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}

¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

² РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

³ МГНЦ им. Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация

Альфа-маннозидоз: частые симптомы у редкого пациента

Контактная информация:

Вашакмадзе Нато Джумберовна, доктор медицинских наук, заведующая отделом орфанных болезней и профилактики инвалидизирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России, профессор кафедры факультетской педиатрии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, к. 1, тел.: +7 (499) 400-47-33, e-mail: nato-nato@yandex.ru

Статья поступила: 19.11.2022, принята к печати: 16.12.2022

Обоснование. Альфа-маннозидоз — это ультраредкое аутосомно-рецессивное заболевание из группы лизосомных болезней накопления, вызванное мутацией в гене MAN2B1. Патогенные нуклеотидные замены и структурные перестройки в данном гене приводят к дефициту фермента кислой альфа-маннозидазы, участвующей в деградации олигосахаридов. Болезнь характеризуется мультисистемным поражением и хроническим прогрессирующим течением. **Описание клинического случая.** Клинический случай привлек внимание поздней диагностикой заболевания у мальчика, проживающего в мегаполисе. У ребенка имеются классические клинические проявления заболевания: характерный фенотип, деформация позвоночника, задержка моторного и речевого развития, снижение слуха, гепатомегалия, спленомегалия, пупочная и паховая грыжи. Несмотря на задержку речевого развития и частые повторные отиты, пациент до 4,5 лет не был направлен к сурдологу для обследования. Интересным фактом представляется наличие у ребенка врожденной катаракты, в связи с чем он был оперирован 2 раза. **Заключение.** Врожденная катаракта является одним из ранних признаков данного заболевания. Из 8 пациентов с альфа-маннозидозом, наблюдающихся в нашем учреждении, трое имели врожденную катаракту. Вероятно, такие больные должны быть направлены к генетику для раннего исключения альфа-маннозидоза. Поздняя диагностика, прогрессирующий характер заболевания привели к ранней инвалидизации пациента. В связи с появлением ферментозаместительной терапии крайне важным является своевременное выявление этих пациентов с целью улучшения качества их жизни и увеличения выживаемости.

Ключевые слова: альфа-маннозидоз, клинический случай, тугоухость, деформация позвоночника, атаксия, врожденная катаракта, задержка речевого развития

Для цитирования: Вашакмадзе Н.Д., Журкова Н.В., Михайлова Л.К., Бабайкина М.А., Карасева М.С., Пашкова К.В., Захарова Е.Ю., Намазова-Баранова Л.С. Альфа-маннозидоз: частые симптомы у редкого пациента. Вопросы современной педиатрии. 2022;21(6S):577–582. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i6S.2498>

Nato D. Vashakmadze^{1, 2}, Natalia V. Zhurkova^{1, 3}, Ludmila K. Mikhaylova¹, Marina A. Babaykina¹,
Maria S. Karaseva¹, Kristina V. Pashkova¹, Ekaterina Yu. Zakharova³, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}

¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

Alfa-mannosidosis: Frequent Symptoms in Rare Patient

Background. Alfa-mannosidosis is ultra-rare autosomal recessive lysosomal storage disease caused by the mutation in the MAN2B1 gene. Pathogenic nucleotide variants and structural changes in this gene lead to acid alpha-mannosidase deficiency, this enzyme is involved in oligosaccharides degradation. This disease is characterized by multisystem involvement and chronic progressive course.

Clinical case description. The clinical case attracted our attention due to the late disease diagnosis in a boy living in a metropolis. The child has classic clinical manifestations of the disease: typical phenotype, spinal deformity, developmental speech and motor delays, hearing loss, hepatomegaly, splenomegaly, umbilical and inguinal hernias. Despite developmental speech delay and frequent recurrent otitis, the patient has not been referred to surdologist examination until the age of 4.5 years. Intriguing fact is the presence of congenital cataract that was the reason for surgery twice. **Conclusion.** Congenital cataract is one of the early manifestation of this disease. 3 out of 8 patients with alfa-mannosidosis observed in our centre had congenital cataract. We assume that such patients should be referred to genetics for the early exclusion of alfa-mannosidosis. Late diagnosis and progressive course of the disease led to early disability of the patient. Nowadays, as enzyme replacement therapy is available, it is crucial to identify these patients timely in order to improve their quality of life and increase survivability.

Keywords: alfa-mannosidosis, clinical case, hearing loss, spinal deformity, ataxia, congenital cataract, developmental speech delay

For citation: Vashakmadze Nato D., Zhurkova Natalia V., Mikhaylova Ludmila K., Babaykina Marina A., Karaseva Maria S., Pashkova Kristina V., Zakharova Ekaterina Yu., Namazova-Baranova Leyla S. Alfa-mannosidosis: Frequent Symptoms in Rare Patient. Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2022;21(6S):577–582. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i6S.2498>

ОБОСНОВАНИЕ

В 1967 г. P.A. Oskerman впервые описал мальчика с неизвестной болезнью с Гурлер-подобным фенотипом и нормальным уровнем гликозаминогликанов (ГАГ) в моче. У пациента были грубые черты лица, макроглоссия, плоский нос, большие уши, широко расставленные зубы, большая голова, высокий рост, помутнение роговицы, мышечная гипотония, горб и другие скелетные нарушения, а также легкая гепатоспленомегалия и частые респираторные инфекции. Мальчик умер в возрасте 4,5 лет [1, 2].

Альфа-маннозидоз — заболевание из группы лизосомных болезней накопления, обусловленное недостаточностью кислой альфа-маннозидазы вследствие мутаций гена *MAN2B1*. Ген картирован на *19p13.2-q12* [3].

Снижение активности фермента влечет за собой нарушение метаболизма олигосахаридных цепей гликопротеидов, которые накапливаются в лизосомах и приводят к необратимому нарушению функции клеток [3, 4].

Диагноз альфа-маннозидоза устанавливается на основании Гурлер-подобного фенотипа, снижения слуха до развития тяжелой степени тугоухости, частых респираторных заболеваний, когнитивного дефицита, атаксии, задержки физического развития, патологии костной системы. При лабораторном исследовании выявляется снижение/отсутствие активности кислой альфа-маннозидазы в высушенных пятнах крови, лейкоцитах периферической крови, фибробластах. Молекулярно-генетическое исследование направлено на поиск патогенных вариантов или структурных перестроек в гене *MAN2B1* [4].

Заболевание встречается с частотой 1 : 500 000 населения [5]. В Норвегии распространенность составила 1 : 600 000, в Чешской Республике — 1 : 1 042 804, на Кубе — 0,72 случая на 100 000 населения [5–7]. Альфа-маннозидоз не является специфическим заболеванием для какой-либо этнической группы, и данных о его распространенности сравнительно мало [8].

В настоящее время недостаточно публикаций об особенностях течения альфа-маннозидоза. Поздняя диагностика связана с широкой вариабельностью клинических симптомов, низкой осведомленностью медицинского сообщества. Первые симптомы заболевания могут появиться в любом возрасте и прогрессировать с раз-

ной скоростью. Врачи должны знать «красные флажки» альфа-маннозидоза. Это может ускорить диагностику и лечение на самой ранней стадии болезни.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Мальчик Р., 5 лет, из Москвы.

Анамнез жизни: ребенок от второй беременности (первая беременность — мальчик, здоров), протекавшей без особенностей. Роды вторые, самостоятельные на сроке 40 нед. При рождении масса тела составила 3170 г, длина — 53 см. Оценка по шкале APGAR — 8/9 баллов.

Моторное развитие: голову держит с 3 мес, переворачивается на бок — с 5 мес, сидит с опорой — с 7 мес, встал у опоры в 1 год, ходит с поддержкой по настоящее время. **Психоречевое развитие:** до года гулил, лепетал, улыбался, говорил «мама» и «папа». С 1 года начался постепенный регресс моторного и психоречевого развития.

В 8 мес у пациента был диагностирован кифоз поясничного отдела позвоночника. В 10 мес проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) грудного и поясничного отделов позвоночника — выявлен полупозвонок L2. Пациент лечился консервативно с использованием корсета с 10 мес до 3 лет (рис. 1, 2). В возрасте 3,5 лет госпитализирован в Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова, проведены дорсальная коррекция и стабилизация позвоночника на уровне Th12–L4, остеотомия полупозвонка L2 по Смит-Петерсону, фиксация металлоконструкцией в груднопоясничном отделе позвоночника на уровне Th12–L4.

В возрасте 1 года при плановом осмотре офтальмолога установлен диагноз «врожденная катаракта одного глаза». В 1 год 2 мес проведена операция — экстракция катаракты с имплантацией интраокулярной линзы. Назначена очковая терапия OU sph +6,00. В 1 год 7 мес выявлена вторичная катаракта, в связи с чем проведено оперативное лечение. Ребенок выписан с диагнозом: «OD вторичная катаракта. OU артификация».

В 4 года родители впервые обратились к генетику в связи с сохраняющейся задержкой речевого развития. По данным осмотра дифференциальная диагностика

Рис. 1. Мальчик Р., 10 мес

Fig. 1. Boy R., 10 months



Рис. 2. Мальчик Р., 1 год 5 мес

Fig. 2. Boy R., 1 year 5 months



проводилась с лизосомными болезнями накопления — мукополисахаридозом, маннозидозом и моногенными формами скелетной патологии. Ребенку для исключения синдрома Мартина — Белл проведено определение аномального метилирования гена *FMR1*, изменений, характерных для синдрома Мартина — Белл, не выявлено.

При одномерном электрофорезе ГАГ мочи — отклонений от нормы не выявлено.

Пациенту проведено молекулярно-генетическое обследование методом массового параллельного секвенирования — анализ 166 генов, ответственных за развитие костной патологии: в 18-м экзоне гена *MAN2B1* выявлен патогенный вариант — нуклеотидная замена NM_000528.4: c.2248C>T (*p.Arg750Trp*) в гетерозиготном состоянии (глубина покрытия точки x88). Популяционная частота альтернативного аллеля (MAF), по данным базы gnomAD, составляет 0,000296. Замена описана в The Human Gene Mutation Database. В 17-м экзоне гена *MAN2B1* выявлен вариант со сдвигом рамки считывания NM_000528.4: c.2126_2127delAC (*p.His709fs*) в гетерозиготном состоянии (глубина покрытия точки x151). Мутации в гене *MAN2B1* приводят к развитию альфа-маннозидоза, типы I, II, аутосомно-рецессивный тип наследования (OMIM *609458). Проведена валидация выявленных нуклеотидных замен методом секвенирования по Сэнгеру у пациента и его родителей. У матери проба диагностирован вариант c.2248C>T (*p.Arg750Trp*) в гетерозиготном состоянии в гене *MAN2B1*, у отца проба — делеция c.2126_2127delAC (*p.His709fs*) в гетерозиготном состоянии в гене *MAN2B1*.

Ребенок повторно консультирован генетиком, установлен диагноз «альфа-маннозидоз».

Физикальная диагностика

При осмотре: рост — 103 см, масса тела — 15,8 кг, ИМТ — 14 (рис. 3). Макроцефалия, высокий, выступающий лоб, антимонголоидный разрез глаз, чашеобразные, оттопыренные ушные раковины, неровный зубной ряд, полные губы. Деформация грудной клетки, кифосколиоз (состояние после оперативной коррекции), вальгусная деформация коленных суставов, тугоподвижность в крупных суставах, атактическая походка, самостоятельно ходит неуверенно, только на короткие расстояния. Задержка психоречевого развития, ребенок не реагирует на громкие звуки, не слышит (?). Кожные покровы бледно-розовые, сухие, патологической сыпи нет, расширенная капиллярная сеть на коже, послеоперационный шрам на спине справа от позвоночника. Слизистые оболочки чистые, влажные. Подкожная клетчатка развита слабо, распределена равномерно. Плечи ротированы вперед, лопатки отстоят, справа выше, в поясничной области на уровне 4-го поясничного позвонка выраженное выбухание металлоконструкции под кожей справа. АД — 80/50 мм рт. ст. Пульс — 100 уд./мин. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. ЧДД — 20/мин. Область сердца визуально не изменена. Тоны сердца звучные, ритмичные, патологические шумы не выслушиваются. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации, безболезненный во всех отделах. Печень +4–5 см от края правой реберной дуги. Селезенка +2 см. Паховая грыжа слева.

Диагностические процедуры

При обследовании: клинический анализ крови и общий анализ мочи в пределах нормы. В биохимическом анализе обращает на себя внимание незначительное повышение лактатдегидрогеназы до 296 (норма 110–295 Ед/л).

Рис. 3. Мальчик Р., 4 года 5 мес

Fig. 3. Boy R., 4 years 5 months



ЭКГ: вертикальное положение ЭОС. Выраженная аритмия, умеренная синусовая брадикардия. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса. QRS уширен до 95 мс. QT/QTc в пределах нормы. Феномен ранней реполяризации желудочков. В ортостазе: синусовый ритм, прирост ЧСС 2% — минимальный, ЧСС — 75–100 уд./мин; QT/QTc в пределах норм, позиционно зависимое снижение Т.

Эхокардиография без особенностей.

Ультразвуковое исследование брюшной полости: эхопризнаки увеличения размеров печени и селезенки. Гиперплазия брыжеечных лимфоузлов. Локальное утолщение, структурное изменение стенки кишки воспалительного характера в правой подвздошной области.

Электроэнцефалограмма (дневной сон): основной ритм несколько замедленный, фрагментарный. Сон дифференцирован от бодрствования, плохо модулирован на стадии. Не сформирован паттерн «сонных веретен». Во время бодрствования и сна в лобно-передневисочном отделе справа регистрируется региональная эпилептиформная активность низкого индекса — в виде одиночных и сгруппированных комплексов острая-медленная волна, редко — в сочетании с периодами дельта-замедления в лобно-центрально-передневисочном отделе справа.

МРТ головного мозга: картина структурных изменений больших полушарий, мозжечка, базальных ядер и стволовых структур, которые могут соответствовать болезни накопления. Кисты шишковидной железы и сосудистых сплетений желудочков, минимальный гиперостоз костей черепа.

Рентгенография органов грудной клетки: легочные поля без очаговых и инфильтративных теней. Легочный рисунок сгущен, деформирован за счет сосудистого компонента в базально-медиальных отделах. Правый корень легкого не расширен, структурен, уплотнен. Левый корень легкого прикрыт тенью сердца. Реберно-диафрагмальные синусы свободны. Диафрагма расположена обычно, с обеих сторон контуры четкие. Тень сердца не расширена, конфигурация не изменена.

Мальчик был проконсультирован специалистами.

Офтальмолог: гиперметропия высокой степени OD, средней степени OS. Состояние после удаления врожденной катаракты OU. Артифакция OU.

Отоларинголог провела диагностическую эндоскопию носоглотки и гортани. При осмотре фиброскопом определяются аденоиды, распространяющиеся до 1/2 высоты сошника, неотечные, чистые. Глоточные устья слуховых труб щелевидные. Заключение: аденоиды 2-й степени.

Сурдолог: на приеме проведены дополнительные обследования. Задержанная вызванная отоакустическая ремиссия (ЗВОАЭ): тест не пройден с двух сторон. Тимпанометрия: тип С двух сторон. После проведения регистрации коротколатентных слуховых вызванных потенциалов (КСВП) и исследования стволовых вызванных потенциалов (ASSR) был выставлен диагноз: «Смешанная кондуктивная и нейросенсорная двусторонняя тугоухость(?)».

Ортопед: голова наклонена к правому плечу на 20°, шея укорочена, плечи ротированы кпереди, лопатки отстоят. Выраженная слабость мышц спины и живота. Разгибание в локтевых суставах 160°, при раскачивании разгибание увеличивается на 10°. Увеличен поясничный лордоз, что связано со сгибательно-приводящими контрактурами в тазобедренных суставах. В коленных суставах сгибательные контрактуры не выражены, но при ходьбе коленные суставы разгибает не полностью. Обе стопы в незначительной эквинусной установке, нестабильность голеностопных суставов при сформированных сводах стоп, вальгусные стопы. Дисплазия тазобедренных суставов.

Невролог: сознание не нарушено. Общемозговых симптомов нет. Менингеальные симптомы отрицательны. Тонус мышц умеренно гипотоничный. Мышечная сила в конечностях и туловище снижена: в проксимальных отделах конечностей — до 4 баллов, в дистальных отделах — до 4,5 баллов. Астазия, ходит с поддержкой за руку. Крупная моторика не нарушена. Чувствительность ориентировочно не нарушена. Тазовые функции: навыки опрятности не сформированы. Контактен. Выполняет простые словесные инструкции с опорой на подражательный компонент. Экспрессивная речь отсутствует.

Медицинский психолог: при обследовании глазной контакт фиксирует. Эмоциональный фон лабильный, настроение переменчивое, со слов мамы, иногда капризничает, бывают истерики. Туалетные навыки не сформированы. Аппетит удовлетворительный. Со слов мамы, ложку удерживает, пытается поднести ко рту, кружку самостоятельно не держит. Сон спокойный. На имя не откликается, при виде близких, со слов мамы, оживляется. Интерес к игрушкам не проявляет, сюжетной игры нет. Со стороны мелкой и крупной моторики отмечается неловкость, походка неустойчивая, шаткая, самостоятельно ходит на короткие расстояния с поддержкой, предметы захватывает, тянет в рот, бросает, мяч берет в руки, бросает, не ловит, не пинает, бруксизм, карандаш в руки захватывает, тянет в рот, затем бросает, изобразительная деятельность не сформирована. Экспрессивная речь представлена звуками, слов нет. Импрессивная речь: обращенную речь не понимает. Узнавание предметов по слову-наименованию недоступно. Пробы на наглядно-действенное мышление не выполняет. Задания на определение уровня развития практической ориентировки на форму, выложить предметы по инструкции и образцу — недоступны. Заключение: по результатам психологического обследования отмечаются трудности в речи (экспрессивная, импрессивная речь), мышлении (наглядно-действенное, наглядно-образное), крупной и мелкой моторике, а также особенности эмоционально-волевой сферы (лабильность эмоций, перепады настроения).

Клинический диагноз

Альфа-маннозидоз (OMIM #248500). Тип наследования: аутосомно-рецессивный.

Задержка психического и речевого развития. Атактически-астатический синдром. Врожденная деформация позвоночника. Состояние после оперативного лечения — остеотомия полупозвонка L2 по Смит-Петерсону. Фиксация металлоконструкцией в груднопоясничном отделе позвоночника на уровне Th12–L4. Кривошея. Кифоз груднопоясничный. Контрактуры крупных суставов. Двусторонняя тугоухость VI степени. Гепатомегалия. Спленомегалия. Аденоиды 2-й степени. Гиперметропия высокой степени OD, средней степени OS. Состояние после удаления врожденной катаракты OU. Артифакция OU. Амблиопия. Двусторонняя паховая грыжа. Пупочная грыжа.

Дифференциальная диагностика

Ребенок поступил в отделение с уже установленным диагнозом на основании клинической картины, данных лабораторного и молекулярно-генетического исследования. Дифференциальная диагностика альфа-маннозидоза проводится с заболеваниями из группы лизосомных болезней накопления: мукополисахаридозами типов I, II, III, VII, фукозидозом, сиалидозом, тип II, муколипидозом, тип III. При тяжелом течении — с муколипидозом, тип III, GM1-ганглиозидозом. При легких формах дифференциальная диагностика проводится в группе синдромальных и несиндромальных форм тугоухости.

Медицинские вмешательства

Не проводились.

Динамика и исходы

За время обследования состояние мальчика оставалось стабильным.

ОБСУЖДЕНИЕ

Альфа-маннозидоз — аутосомно-рецессивное, прогрессирующее заболевание из группы лизосомных болезней накопления. Дефицит фермента альфа-маннозидазы приводит к аномальному накоплению олигосахаридов и развитию мультисистемной патологии [9–11]. Пациенты имеют изменения фенотипа, патологию со стороны центральной и периферической нервной системы, опорно-двигательного аппарата, снижение слуха, а также изменения дыхательной и кардиоваскулярной систем, иммунодефицит. Клинические подтипы могут варьировать от легкой до тяжелой формы.

В настоящее время выделяют 3 фенотипа заболевания.

При легкой форме (тип I) симптомы проявляются после 10 лет, медленно прогрессируют, преобладает миопатический синдром, отсутствуют скелетные аномалии.

Умеренная форма (тип II) характеризуется миопатией, медленным прогрессированием, наличием скелетных аномалий, снижением слуха.

При тяжелой форме (тип III) болезнь имеет агрессивное течение с мультисистемным поражением, дебютирует в раннем возрасте, при отсутствии лечения приводит к ранней смерти [3–5].

Описанный клинический случай отражает естественное развитие, вероятно, тяжелого фенотипа болезни, учитывая раннюю манифестацию. На первом году жизни родители обратили внимание на деформацию позвоночника и далее — на проблемы с самостоятельной ходьбой. По данным литературы известно, что дети с альфа-маннозидозом учатся ходить позже, они неуклюжи, часто падают.

Ранняя диагностика заболевания крайне важна с целью своевременного начала ферментозаместительной терапии. Особенности раннего дебюта болезни описала L. Santoro и соавт. [12]. Мальчик от неродственного

брака родился на 37-й нед. Состояние при рождении и антропометрические данные были в пределах нормы. В первом полугодии родители обратили внимание на горб. Врачи при осмотре также отметили выступающий лоб, двустороннее гидроцеле, паховую грыжу, умеренную гепатоспленомегалию, мышечную гипотонию. Рентгенологическое обследование выявило остеопороз и костные изменения. На основании клинических данных и лабораторно-генетического исследования в 5-месячном возрасте был подтвержден диагноз альфа-маннозидоза [12].

Почти у всех пациентов отмечается снижение интеллекта. Дети поздно начинают разговаривать, имеют ограниченный словарный запас и трудное для понимания произношение. Снижение слуха еще больше отягощает речевое развитие ребенка. Чаще диагностируется легкая или умеренная умственная отсталость с IQ 60–80 [13]. У данного пациента по результатам психологического обследования отмечались трудности в речи, мышлении, крупной и мелкой моторике.

Умственная отсталость прогрессирует по-разному даже у пациентов из одной семьи. Интересный случай описан у J.R. Ara и соавт. [11]. При наблюдении в течение 25 лет за братом и сестрой, оба из которых имели альфа-маннозидоз, снижение речевых способностей наблюдалось только у одного из них [11].

Психиатрические симптомы, отличные от умственной отсталости, могут наблюдаться у 25% лиц с альфа-маннозидозом. Начало заболевания обычно приходится на период подросткового возраста. У пациентов отмечаются спутанность сознания, бред, галлюцинации, тревога, депрессия, что приводит к ранней потере работоспособности. Период обострения длится от 2–3 до 12 нед, а затем наступают сонливость, астения, продолжительный сон [3, 5, 14]. Не всегда выявляется органическая причина этих нарушений.

Очень интересным, на наш взгляд, ранним проявлением болезни у пациента была врожденная патология зрения, в частности врожденная катаракта. По настоящее время в литературе наиболее частыми офтальмологическими проблемами считались гиперметропия, близорукость, легкое косоглазие, поверхностное помутнение роговицы [15]. Редкими проявлениями являются дегенерация клетчатки и атрофия зрительного нерва. По данным J. Matlach и соавт., атрофия зрительного нерва наблюдается у 18,8% больных, катаракта и помутнение роговицы развиваются примерно у 6%, нистагм — у 12,5% [15].

Практически не описаны случаи с врожденной катарактой у больных с альфа-маннозидозом. Однако при наблюдении 8 российских пациентов у 3 из них на первом году жизни была диагностирована врожденная катаракта. В связи с этим необходимо проводить динамическое наблюдение пациентов с врожденной катарактой и при появлении фенотипических изменений, задержки речевого и интеллектуального развития, гепатоспленомегалии, поражения костно-суставной системы обследовать ребенка для исключения альфа-маннозидоза.

Снижение слуха — важный клинический симптом заболевания. На первом и втором году жизни дети часто болеют респираторными заболеваниями и отитами [14]. Повторные инфекции являются результатом иммунодефицита и наличия костных аномалий развития черепа, приводящих к закрытию евстахиевых труб [14]. При отсутствии лечения в раннем детстве снижение слуха прогрессирует и приводит к развитию смешанной тугоухости, а также к нарушению речи и интеллектуальной недостаточности [16].

К сожалению, не всегда дети с отставанием речевого развития проходят сурдологическое обследование. Наш пациент, живя в крупном городе с хорошо развитой медицинской помощью, неоднократно обращался к невропатологу, отоларингологу, однако до 4,5 лет не проходил обследования слуха, что привело к резкой задержке речевого развития.

Надо отметить, что, в отличие от пациентов с мукополисахаридозами (с этими наследственными заболеваниями чаще всего проводят дифференциальную диагностику), у больных с альфа-маннозидозом имеется менее грубый Гурлер-подобный фенотип. Иногда эти проявления настолько тонкие, что неопытный доктор может их не заметить [17].

Важным ранним проявлением заболевания являются костные деформации. В нашем случае это была деформация позвоночника в 10-месячном возрасте. Клинические или рентгенографические признаки множественного дизостоза легкой или умеренной степени встречаются у 90% лиц с диагнозом альфа-маннозидоза [18]. При рентгенографии обращают на себя внимание утолщенные коленные чашечки, уплощение и крючкообразная деформация тел позвонков, гипоплазия нижних отделов подвздошных костей, легкое расширение коротких трубчатых костей рук. Контрактуры встречаются нечасто [18].

Печень и селезенка часто увеличены, особенно у лиц с тяжелой формой заболевания, однако функция этих органов не страдает [4]. Патология кардиоваскулярной системы наблюдается редко и в основном представлена недостаточностью клапанов. Почечные осложнения встречаются очень редко [4].

J.B. Hennermann и соавт. изучили возраст и причины смерти больных с альфа-маннозидозом, не получавших лечения. Средний возраст на момент смерти у 15 пациентов составил 45 лет ($40,3 \pm 13,2$; диапазон — 18–56; $n = 15$), 53,3% были женщинами. У каждого второго (46,7%) причиной смерти была пневмония, а у каждого пятого — рак. Другие причины включали острую почечную недостаточность как следствие сепсиса при перфорации кишечника, почечную недостаточность при системной красной волчанке, снижение уровня лейкоцитов неизвестной природы, недостаточность аортального клапана, приводящую к сердечной недостаточности, и дегидратацию из-за кататонии [19].

Определение причин смертности и продолжительности жизни этих пациентов имеет решающее значение для дальнейшего улучшения нашего понимания естественной истории альфа-маннозидоза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность данного клинического случая заключается в описании естественного течения редкого наследственного заболевания с ранним дебютом болезни, быстрым прогрессированием. Уже на втором году жизни у пациента отмечались костные изменения, задержка моторного и речевого развития, патология слуха и зрения. Однако диагностика была значительно отсрочена, что привело к существенному снижению качества жизни мальчика. В настоящее время наличие патогенетической терапии увеличивает вероятность снижения прогрессирования заболевания и улучшения качества жизни у этой группы пациентов.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От официального опекуна пациента (матери) получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию результатов его обследования и лечения, публикацию его изображений 18.10.2022.

INFORMED CONSENT

Patient's legal guardian (mother) had signed written informed voluntary consent on publication of diagnosis and treatment results, publication of his images (signed on 18.10.2022).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

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

Л.К. Михайлова — чтение лекций для компаний «Санофи» и «Биомарин».

Е.Ю. Захарова — чтение лекций для компаний «Такеда», «Санофи», «Биомарин», «Нанолек», «Къези».

Л.С. Намазова-Баранова — чтение лекций для компаний «Такеда», «Санофи» и др.

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Nato D. Vashakmadze — lecturing for pharmaceutical companies Takeda, Sanofi, Biomarin, Nanolek, Chiesi.

Natalia V. Zhurkova — lecturing for pharmaceutical companies Takeda, Sanofi, Biomarin, Nanolek, Nutricia.

Ludmila K. Mikhaylova — lecturing for pharmaceutical company Sanofi, Biomarin.

Ekaterina Yu. Zakharova — lecturing for pharmaceutical companies Takeda, Sanofi, Biomarin, Nanolek, Chiesi.

Leyla S. Namazova-Baranova — lecturing for pharmaceutical companies Takeda, Sanofi, etc.

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.К. Михайлова

<https://orcid.org/0000-0002-3346-865X>

М.А. Бабайкина

<https://orcid.org/0000-0001-9510-5515>

К.В. Пашкова

<https://orcid.org/0000-0002-7847-3639>

М.С. Карасева

<https://orcid.org/0000-0002-9883-0445>

Е.Ю. Захарова

<https://orcid.org/0000-0002-5020-1180>

Л.С. Намазова-Баранова

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Ockerman PA, Lund MD. A generalised storage disorder resembling Hurler's syndrome. *Lancet*. 1967;290(7509):239–241. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(67\)92303-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(67)92303-3)
- Ockerman PA, Autio S, Norden NE. Diagnosis of mannosidosis. *Lancet*. 1973;301(7796):207–208. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(73\)90045-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(73)90045-7)
- Malm D, Nilssen Ø. Alpha-Mannosidosis. October 11, 2001 [Updated July 18, 2019]. In: *GeneReviews® [Internet]*. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1396>. Accessed on December 12, 2022.
- Beck M, Olsen KJ, Wraith JE, et al. Natural history of alpha-mannosidosis a longitudinal study. *Orphan J Rare Dis*. 2013;8:88. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-88>
- Malm D, Nilssen Ø. Alpha-mannosidosis. *Orphan J Rare Dis*. 2008;3(1):21. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-3-21>
- Poupetová H, Ledvinová J, Berná L, et al. The birth prevalence of lysosomal storage disorders in the Czech republic: Comparison with data in different populations. *J Inher Metab Dis*. 2010;33(4):387–396. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-010-9093-7>
- Menendez-Sainz C, Gonzalez-Quevedo A, Gonzalez-Garcia S, et al. High proportion of mannosidosis and fucosidosis among lysosomal storage diseases in Cuba. *Genet Mol Res*. 2012;11(3):2352–2359. doi: <https://doi.org/10.4238/2012>
- Riise Stensland HM, Klenow HB, Van Nguyen L, et al. Identification of 83 novel alpha-mannosidosis-associated sequence variants: Functional analysis of MAN2B1 missense mutations. *Hum Mutat*. 2012;33(3):511–520. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.22005>
- Paciotti S, Codini M, Tasegian A, et al. Lysosomal alpha-mannosidase and alpha-mannosidosis. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2017;22(1):157–167. doi: <https://doi.org/10.2741/4478>
- Noll RB, Netzloff ML, Kulkarni R. Long-term follow-up of biochemical and cognitive functioning in patients with mannosidosis. *Arch Neurol*. 1989;46(5):507–509. doi: <https://doi.org/10.1001/archneur.1989.00520410041020>
- Ara JR, Mayayo E, Marzo ME, et al. Neurological impairment in alpha-mannosidosis: a longitudinal clinical and MRI study of a brother and sister. *Childs Nerv Syst*. 1999;15(8):369–371. doi: <https://doi.org/10.1007/s003810050416>
- Santoro L, Zampini L, Padella L, et al. Early biochemical effects of velmanase alfa in a 7-month-old infant with alpha-mannosidosis. *JIMD Rep*. 2020;55(1):15–21. doi: <https://doi.org/10.1002/jmd2.12144>
- Aylsworth AS, Taylor HA, Stuart CM, Thomas GH. Mannosidosis: phenotype of a severely affected child and characterization of alpha-mannosidase activity in cultured fibroblasts from the patient and his parents. *J Pediatr*. 1976;88(5):814–818. doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(76\)81120-1](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(76)81120-1)
- Malm D, Halvorsen DS, Tranebjaerg L, Sjursen H. Immuno-deficiency in alpha-mannosidosis: a matched case-control study on immunoglobulins, complement factors, receptor density, phagocytosis and intracellular killing in leucocytes. *Eur J Pediatr*. 2000;159(9):699–703. doi: <https://doi.org/10.1007/s004310000545>
- Matlach J, Zindel T, Amraoui Y, et al. Retinal and optic nerve degeneration in α-mannosidosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):88. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0829-z>
- Autio S, Louhimo T, Helenius M. The clinical course of mannosidosis. *Ann Clin Res*. 1982;14(2):93–97.
- Guffona N, Tytki-Szymanska A, Borgwardt L, et al. Recognition of alpha-mannosidosis in paediatric and adult patients: Presentation of a diagnostic algorithm from an international working group. *Mol Genet Metab*. 2019;126(4):470–474. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2019.01.024>
- Chester MA, Lundblad A, Öckerman PA, Autio S. Mannosidosis. In: *Genetic Errors of Glycoprotein Metabolism*. Durand P, O'Brian J, eds. Milan, Italy: Edi-Ermes; 1982. pp. 89–120.
- Hennermann JB, Raebe EM, Donà F, et al. Mortality in patients with alpha-mannosidosis: a review of patients' data and the literature. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):287. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02422-6>