

Два эпизода одного кино: разбор клинических случаев (пресс-релиз)

В декабре 2020 г. Союз педиатров России провел научно-образовательную веб-школу «О детях, которые не как все». Одно из пленарных заседаний было посвящено лизосомным болезням накопления (мукополисахаридоз, болезнь Гоше).

Лизосомные болезни накопления — гетерогенная группа наследственных болезней обмена веществ, обусловленная снижением или отсутствием активности лизосомных ферментов вследствие мутаций в генах, их кодирующих. Лизосомные ферменты расщепляют различные макромолекулы, которые при дефиците фермента накапливаются в лизосомах, что, как правило, приводит к гибели клеток.

Частота встречаемости отдельных форм составляет от 1:40 000 до 1:1 000 000. Большинство лизосомных болезней наследуется по аутосомно-рецессивному типу, за исключением трех заболеваний, которые имеют X-сцепленный рецессивный или X-сцепленный доминантный тип наследования (МПС II, болезнь Фабри, болезнь Данона).

В докладе «Два эпизода одного кино: разбор клинических случаев» заведующая отделом орфанных болезней и профилактики инвалидизирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН д.м.н. Н.Д. Ватакмадзе и врач-гастроэнтеролог, ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН к.м.н. О.С. Гундобина представили современные данные о двух орфанных заболеваниях из группы лизосомных болезней накопления — мукополисахаридозе, тип II (МПС II) и болезни Гоше (БГ).

Болезнь Гоше — наиболее частое заболевание из группы лизосомных болезней накопления, которое обусловлено недостаточностью β -D-глюкозидазы (глюкоцереброзидазы) вследствие мутаций гена *GBA*. Дефицит фермента вызывает накопление в лизосомах тканевых макрофагов неутрализованных липидов, что приводит к нарушению нормальной работы клеток. Тип наследования — аутосомно-рецессивный.

Согласно современной классификации, выделяют три основных типа заболевания.

- I тип — ненейропатический (самый частый, ~ 94% случаев БГ).
- II тип — инфантильный, или острый нейропатический (~ 1% случаев БГ) с манифестацией заболевания на 1-м году жизни ребенка. Быстро прогрессирующее течение и тяжелое поражение ЦНС приводят к летальному исходу в возрасте до 2 лет.
- III тип — подострый нейропатический (~ 5% случаев БГ) с манифестацией в раннем детстве или 2-м десятилетии. Имеет более медленный характер прогрессирования. Неврологические симптомы сходны с таковыми при II типе БГ, но менее тяжело выражены (окуломоторные расстройства, снижение интеллекта, мозжечковые нарушения, миоклонии, генерализованные тонико-клонические судороги).

Мукополисахаридоз, тип II (синдром Хантера) — заболевание из группы лизосомных болезней накопления, обусловленное дефицитом идуронат-2-сульфатазы вследствие мутаций в гене *IDS*, что приводит к накопле-

нию гликозаминогликанов (ГАГ) в органах и тканях. Тип наследования — X-сцепленный рецессивный.

Выделяют нейропатическую форму МПС II, протекающую с тяжелым, прогрессирующим поражением ЦНС, и более легкую, ненейропатическую, форму, при которой заболевание прогрессирует медленно и пациенты имеют нормальный интеллект.

Диагностика как болезни Гоше, так и МПС II проводится с помощью энзимодиагностики и подтверждается молекулярно-генетическим исследованием. В случае болезни Гоше проводится определение активности β -D-глюкозидазы в лейкоцитах и сухих пятнах крови с последующей молекулярно-генетической диагностикой — поиском мутаций в гене *GBA*. При мукополисахаридозе, тип II проводится количественное определение ГАГ в моче, определение активности фермента идуронат-2-сульфатазы, молекулярно-генетическое обследование — поиск мутаций в гене *IDS*.

Частота БГ варьирует от 1:40 000 до 1:70 000 живых новорожденных, наиболее часто заболевание встречается среди евреев-ашкенази (выходцев из Восточной Европы) — 1:450–1:2500 новорожденных. Частота МПС II типа составляет 1 на 162 000 живых новорожденных, в Израиле 1:67 000 новорожденных.

Основные клинические проявления болезни Гоше и МПС II типа.

Для пациентов с МПС характерно постепенное огрубление черт лица по типу гаргоилизма — высокий узкий лоб, припухшие веки, гипертелоризм глаз, эпикант, широкая западающая переносица, вздернутый нос с крупными ноздрями, макрогlossия, полные губы, мелкие редкие зубы. Для болезни Гоше черепно-лицевые дисморфии не характерны.

При болезни Гоше основные жалобы, с которыми пациенты приходят на прием, — это астенический синдром, задержка роста и полового развития, геморрагический синдром. Причем манифестация заболевания может быть в любом возрасте.

Родители детей с МПС II предъявляют жалобы на частые респираторные инфекции, отиты, рецидивирующие грыжи, контрактуры суставов, задержку психоречевого развития, нарушения поведения. Возраст появления первых симптомов — 1–3-й год жизни. При легкой форме МПС II заболевание манифестирует в возрасте 5–7 лет, интеллект пациентов — в пределах нормы.

Со стороны органов брюшной полости у пациентов с БГ отмечается выраженная гепатоспленомегалия. Спленомегалия при БГ — постоянный и наиболее ранний признак заболевания. По мере прогрессирования спленомегалии в селезенке могут развиваться инфаркты и фиброзные изменения, которые не имеют клинических проявлений.

Приведены 2 клинических случая пациентов с БГ, у которых первым симптомом заболевания была выявленная при УЗИ органов брюшной полости гепатоспленомегалия.

У пациентов с синдромом Хантера поражение органов брюшной полости проявляется синдромом раздраженного кишечника, увеличением печени и селезенки, грыжами. Грыжи — один из самых ранних и частых симптомов МПС II у детей. Приведено клиническое описание мальчика, у которого с рождения отмечались жалобы на беспокойный сон, гиперактивность, метеоризм. В 5 мес у ребенка выявлены гепатомегалия, повышение АСТ, АЛТ, а диагноз установлен в 10 мес. Второе клиническое описание пациента с МПС II, у которого в 7 мес выявлена спленомегалия, и в связи с чем в возрасте 1 года ребенок отправлен на консультацию к генетику. И третий клинический случай — легкого течения МПС II, при котором клиническими симптомами у ребенка были лишь увеличение АЛТ, АСТ с возраста 5,5 лет. Для БГ одними из ведущих клинических признаков заболевания являются тромбоцитопения, геморрагический синдром, связанный с тромбоцитопенией и нарушением функции тромбоцитов, который проявляется в виде спонтанных подкожных гематом, кровоточивости слизистых оболочек, длительных кровотечений после малых оперативных вмешательств, меноррагий. Приведены 2 клинических случая: девочки, у которой тромбоцитопения выявилась в возрасте 2,9 мес на фоне лихорадки с последующим развитием геморрагического синдрома, и девочки, у которой с 1,5 лет выявлялось увеличение живота, а в 4 года диагностирована трехростковая цитопения. Общим девочкам был установлен диагноз «болезнь Гоше».

Для пациентов с МПС II нехарактерно развитие тромбоцитопении — ниже 100 тыс.

Патология опорно-двигательного аппарата встречается как у пациентов с БГ, так и у пациентов с МПС II.

Дети с тяжелыми формами МПС II, как правило, рождаются крупными и до 2 лет прибавляют в росте и весе быстрее, чем обычные дети, замедление роста у них начинается с 4 лет. Для заболевания характерны изменения скелета по типу множественного дизостоза: макроцефалия, скафоцефалия, короткая шея, кифоз, сколиоз, деформация грудной клетки, аномальная форма позвонков, широкие ребра, короткие ключицы, утолщение диафизов, точечные пястные кости, брахидактилия, контрактуры крупных и мелких суставов, вальгусная деформация коленных суставов, реже — дисплазия головки бедренных суставов, увеличение турецкого седла. Приведен клинический пример пациента, который часто болел респираторными заболеваниями, на 2-м году ему проведена операционная коррекция пупочной грыжи. В 3,5 года мама обратила внимание на изменение походки ребенка, деформацию пальцев рук и ног, нарушение разгибания в суставах. Диагноз МПС II установлен в 4,5 года.

Поражение скелета при болезни Гоше включает в себя колбообразную деформацию дистальных отделов бедренных костей, остеопению, остеопороз, хронические боли в костях, костные кризы, патологические переломы, ишемические некрозы с развитием вторичных остеоартрозов. Поражение костно-суставной системы определяет тяжесть течения БГ и является основной причиной инвалидизации при БГ I типа. Приведены примеры клинических случаев пациентов с болезнью Гоше.

Первый пациент наблюдался с диагнозом «ювенильный идиопатический артрит», хотя у него с возраста 4 лет

выявлялись гепатоспленомегалия и анемия, а артрит коленного сустава диагностирован в возрасте 7 лет. В 11 лет ребенку установлен диагноз «острый гематогенный остеомиелит», затем «хронический остеомиелит», и лишь в возрасте 12 лет в связи с появлением геморрагических высыпаний на подбородке ребенок впервые госпитализирован в гематологическое отделение, где ему установлен диагноз «болезнь Гоше».

Второй мальчик с 4 лет наблюдался по поводу периодических болей в коленных суставах, что расценивалось как течение артрита. В 5 лет впервые появились жалобы на хромоту. На Rg тазобедренных суставов выявлен очаг деструкции костной ткани в шейке правой бедренной кости. Проведена биопсия кости из очага поражения. Гистологическое заключение: гистиоцитоз из клеток Лангерганса. От проведения лучевой терапии родители отказались. В течение 5 лет ребенок амбулаторно наблюдался ортопедом и хирургом.

В 9 лет появились боли в бедренных костях. В 10 лет диагностированы патологический перелом шейки правого бедра, анемия, тромбоцитопения. Выполнена операция металлостеосинтеза с повторной биопсией кости. Гистологическое заключение: гистиоцитоз из клеток Лангерганса. У ребенка стали появляться слабость, утомляемость, повышенная потливость, спонтанные гематомы, рецидивирующие носовые кровотечения. Выявлена гепатоспленомегалия, по данным КТ — очаги перестройки костной ткани в костях таза и шейке левого бедра. Состояние расценено как прогрессия основного заболевания, получил 2 курса химиотерапии без динамики. При контрольном обследовании: гепатоспленомегалия в прежнем объеме.

Объективно отмечались: печень + 5 см, селезенка + 10 см, плотной консистенции. Пересмотр гистологических препаратов: данных за гистиоцитоз не получено, картина соответствует болезням накопления.

После незначительной травмы — закрытый патологический перелом нижней трети левого бедра со смещением. Проведены скелетное вытяжение, остеосинтез левого бедра пластиной. Ребенку был установлен диагноз «болезнь Гоше».

Патология респираторного тракта встречается почти у всех пациентов с МПС II: характерны частые респираторные заболевания, шумное дыхание, риниты, синуситы, гипертрофия миндалин, гипертрофия аденоидов, сужение трахеи, утолщение голосовых связок, синдром обструктивного апноэ сна, бронхиты.

Поражение легких при БГ встречается редко (1–2% больных), развивается преимущественно у взрослых, спленэктомированных пациентов и проявляется как интерстициальное заболевание легких или поражение легочных сосудов с развитием симптомов легочной гипертензии.

Неврологические нарушения выявляются у большинства пациентов с МПС II.

В первые 2 года жизни большинство мальчиков развиваются нормально, в то время как на 3-м году жизни часто наблюдаются гиперактивность, нарушение концентрации внимания и задержка речевого развития. У пациентов с тяжелыми, нейронопатическими, формами МПС II выявляются нарушение психоречевого развития, регресс интеллектуальных навыков, нарушения поведения, нарушения сна, гидроцефалия, миелопатия шейного или грудного отделов позвоночника, центральный тетрапарез, псевдобульбарный синдром, симптоматическая эпилепсия. Описан клинический случай мальчика 14 лет, которому диагноз был установлен в 4 года. У пациента

были жалобы на шумное, затрудненное дыхание, одышку, апноэ во сне. У ребенка наблюдался регресс моторного и психоречевого развития (перестал ходить и садиться в 13 лет, говорить — в 9 лет), не понимал обращенную речь, был эмоционально уплощен, периодически отмечались эпизоды беспокойства. У пациента выявлены инверсия сна, запоры, тугоподвижность в шейном, поясничном отделах позвоночника, концевых фалангах кистей, локтевых, плечевых, коленных, голеностопных, тазобедренных, лучезапястных суставах.

Патология ЦНС встречается при II и III типах болезни Гоше.

Болезнь Гоше II типа манифестирует на 6-м мес жизни, течение заболевания быстро прогрессирующее. Основные клинические проявления: гепатоспленомегалия, нарушение глотания; прогрессирующая задержка психомоторного развития и потеря ранее приобретенных навыков; тризм, билатеральное фиксированное косоглазие; патологические рефлексы; тонико-клонические судорожные приступы. БГ III типа манифестирует на 1–2-м десятилетии жизни. При поздней манифестации заболевание течет более медленно. Основные клинические проявления заболевания: окуломоторные расстройства; снижение интеллекта; мозжечковые нарушения, миоклонии, генерализованные тонико-клонические судороги; гепатоспленомегалия.

Поражение сердечно-сосудистой системы характерно для пациентов с МПС II. У пациентов выявляются патология клапанного аппарата сердца, инфильтративная кардиомиопатия, артериальная гипертензия, нарушение ритма и проводимости, поражение коронарных и магистральных сосудов.

Проведена оценка причин летального исхода 129 пациентов с МПС II: патология дыхательных путей была у 65% пациентов, патология кардиоваскулярной системы — у 16%. Эти показатели не учитывают смертность, при которой вовлечение сердца перечисляется в качестве вторичной причины смерти.

Показателями тяжести клинической картины для МПС II являются гидроцефалия, когнитивный дефицит, низкий рост, контрактуры в тазобедренном суставе, синдром обструктивного апноэ сна, стеноз и недостаточность митрального и аортального клапанов, кардиомиопатия, гепатомегалия с нарушением функции печени.

Для болезни Гоше и МПС II разработаны эффективные методы ферментозаместительной терапии, которые

предотвращают развитие тяжелых осложнений, улучшают качество жизни пациентов и их семей. Приведены данные особенностей проведения и исходов ферментозаместительной терапии как при болезни Гоше, так и при МПС II.

Продемонстрированы данные о маркере Lyso-Gb1, который имеет 100% чувствительность и 100% специфичность при БГ. Показатель Lyso-Gb1 наиболее полезен (по сравнению с другими биомаркерами) для оценки активности заболевания на фоне ферментозаместительной терапии (ФЗТ). Для ФЗТ пациентов с болезнью Гоше I типа в России зарегистрирован препарат велаглуцераза альфа, производящийся с использованием человеческой линии клеток. На фоне длительной ФЗТ велаглуцеразой альфа в педиатрической группе пациентов с БГ I типа получен хороший профиль безопасности и эффективности препарата; достигнуты все целевые точки терапии. В ходе проведенных исследований ни у одного пациента не было выявлено первичного формирования антител к велаглуцеразе альфа. Ранняя постановка диагноза и своевременное назначение ферментной заместительной терапии при МПС II приводит к облегчению тяжести течения и улучшению прогноза заболевания.

Возможность применения препарата Элапраза (идурсульфаза) у детей с 16 мес позволяет начинать лечение пациентов с МПС, тип II в раннем возрасте, сразу после подтверждения диагноза. Приведен пример 6-летнего мальчика. У него первые клинические симптомы заболевания появились с 8 мес, диагноз был установлен в 1 год и 3 мес. В дебюте заболевания, помимо задержки моторного развития, снижения слуха, тугоподвижности суставов, наблюдался регресс когнитивных функций, за месяц до начала ФЗТ мальчик перестал разговаривать. С 1 года 6 мес на фоне патогенетической терапии речевое развитие по настоящее время в пределах возрастной нормы, не отстает в психомоторном развитии, изменения в суставах и данные по внутренним органам не прогрессируют.

Болезнь Гоше и МПС — прогрессирующие инвалидирующие заболевания, для которых существует лечение. Таким образом, ранняя постановка диагноза и своевременное назначение ферментной заместительной терапии ФЗТ кардинально меняют прогноз, позволяя снизить тяжесть болезни, ее влияние на качество жизни и предотвратить развитие необратимых осложнений.