

Что может скрываться за «толстой медицинской картой» ребенка? Синдром Хантера (МПС II) — что важно знать специалисту

Научная программа X Евразийского форума по редким болезням среди прочих включала симпозиум «Что может скрываться за “толстой медицинской картой” ребенка?», посвященный болезни Фабри, болезни Гоше и синдрому Хантера, а также междисциплинарный круглый стол «Синдром Хантера (МПС II) — что важно знать специалисту».

В докладе «Как заподозрить у ребенка болезнь Фабри» были представлены современные данные об этом орфанном заболевании, приведен клинический пример своевременной диагностики болезни у подростка женского пола и эффективной ферментной заместительной терапии.

Болезнь Фабри (БФ) — прогрессирующее мульти-системное заболевание из группы лизосомных болезней накопления (ЛБН), связанное с дефицитом фермента альфа-галактозидазы А вследствие мутации в гене *GLA*. В результате недостаточности фермента в органах и тканях накапливаются непереработанные продукты распада сфинголипидов. Основной накапливаемый субстрат — глоботриаозилцерамид (Gb3), отложение которого в эпителиальных клетках канальцев почек, клетках миокарда, фиброцитах клапанов сердца, эндотелии кровеносных сосудов, нейронах, клетках гладкой мускулатуры приводит к развитию клинической картины заболевания. Тип наследования — X-сцепленный, однако женщины-носительницы также могут иметь проявления заболевания. Частота встречаемости 1:40 000 живых новорожденных.

Основные клинические проявления БФ включают акропарестезии, проявляющиеся острыми приступами мучительной боли, хронической жгучей болью в ладонях и стопах, гипогидроз и, как следствие, непереносимость жары и/или холода, физических нагрузок, ангиокератомы в области паха/пупка/на ягодицах, протеинурию, схваткообразные боли в животе, диарею, дистрофию сетчатки, снижение слуха. Заболевание манифестирует в юношеском возрасте или на второй-третьей декаде жизни. По мере прогрессирования заболевания развиваются гипертрофическая кардиомиопатия, инфаркт миокарда, нарушение ритма сердца, цереброваскулярные нарушения (инсульт), почечная недостаточность. Продолжительность жизни у пациентов с БФ обычно меньше, чем в общей популяции, в среднем для мужчин на 20 лет, для женщин — на 15 лет.

Определение активности лизосомных ферментов является «золотым стандартом» лабораторной диагностики ЛБН. Современные технологии позволяют определять активность ферментов в лейкоцитах крови, культуре фибробластов кожи, ворсинах хориона и пятнах высушенной крови.

Однако при БФ у женщин активность фермента может быть в пределах нормы, несмотря на наличие клини-

ческих проявлений. Поэтому ферментная диагностика не является надежным методом подтверждения диагноза БФ у женщин, и требуется применение молекулярно-генетических методов — поиска мутаций в гене *GLA*. Анализ родословной и ДНК-тестирование позволяют не только диагностировать заболевание, но и выявлять пациентов на ранней, бессимптомной стадии болезни. Следует отметить, что для БФ нехарактерно наличие частых мажорных мутаций, практически все выявленные мутации в гене *GLA* являются уникальными для каждой семьи.

В настоящее время в качестве патогенетической терапии БФ применяется ферментная заместительная терапия агалтидазой альфа. Лечение агалтидазой альфа оказывает стабилизирующее действие на функцию почек, уменьшает размеры левого желудочка у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией, снижает болевой синдром, улучшает качество жизни, снижает смертность.

Врач-гастроэнтеролог, ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН к.м.н. О.С. Гундобина совместно с коллегой Н.С. Сметаниной в докладе «Самая частая среди редких — болезнь Гоше. Разбор клинических случаев» представили современную информацию об этом заболевании, подкрепив ее разбором нескольких случаев из практической деятельности.

Болезнь Гоше — наиболее частое заболевание из группы ЛБН, которое обусловлено недостаточностью β-D-глюкозидазы (глюкоцереброзидазы) вследствие мутаций гена *GBA*. Дефицит фермента вызывает накопление в лизосомах тканевых макрофагов не утилизируемых липидов, что приводит к нарушению нормальной работы клеток. Тип наследования — аутосомно-рецессивный. Частота БГ варьирует от 1:40 000 до 1:70 000 живых новорожденных, наиболее часто заболевание встречается среди евреев-ашкенази — 1:450–1:2500 новорожденных.

Согласно современной классификации, выделяют три основных типа заболевания:

- I тип — ненейропатический, характеризующийся легким течением (94%);
- II тип — инфантильный, или острый нейропатический (1%), характеризующийся тяжелым поражением ЦНС с манифестацией заболевания на 1-м году жизни ребенка. Быстрое прогрессирование заболевания приводит к летальному исходу в возрасте до 2 лет;

- III тип — подострый нейронопатический (5%), манифестация отмечается в раннем детском возрасте или 2-й декаде жизни. Прогрессирует медленнее, слабее выражены неврологические симптомы.

Для БГ черепно-лицевые дисморфии нехарактерны. Чаще пациенты жалуются на астенический синдром, задержку роста, геморрагический синдром на фоне тромбоцитопении, проявляющийся в виде подкожных гематом, кровоточивости слизистых оболочек, меноррагий, и астенический синдром. При обследовании отмечается выраженная гепатоспленомегалия. Спленомегалия превалирует над гепатомегалией и является наиболее ранним признаком заболевания, после перенесенной спленэктомии может развиваться интерстициальное заболевание легких.

Поражение скелета при БГ характеризуется колбообразной деформацией дистальных отделов бедренных костей, остеопенией, остеопорозом, патологическими переломами, хроническими болями в костях, костными кризами.

Патология ЦНС наблюдается при II и III типах болезни Гоше. Основные клинические проявления: прогрессирующая задержка психомоторного развития и потеря ранее приобретенных навыков, окуломоторные нарушения, нарушение глотания, судорожный синдром, мозжечковые нарушения наряду с гепатоспленомегалией.

Диагностика БГ проводится путем определения активности b-D-глюкозидазы в лейкоцитах и сухих пятнах крови с последующей молекулярно-генетической диагностикой — поиском мутаций в гене *GBA*.

Акцентируется внимание на высокоспецифичном и чувствительном маркере Lyso-Gb1, который исполь-

зуется для оценки активности заболевания на фоне ферментной заместительной терапии (ФЗТ). Отмечено, что на фоне длительной ФЗТ велаглюцеразой альфа, зарегистрированной в Российской Федерации для лечения пациентов с БГ I типа, в педиатрической группе пациентов получен хороший профиль эффективности и безопасности препарата, достигнуты ключевые терапевтические цели (элиминация костных кризов, уменьшение гепатоспленомегалии, нормализация показателей общего анализа крови, улучшение общего состояния). Проведенные исследования показали, что первичного формирования антител к велаглюцеразе альфа не отмечалось ни у кого из пациентов.

В совместном докладе «Примеры поэтапного алгоритма дифференциальной диагностики синдрома Хантера глазами мультидисциплинарной команды» врач-гастроэнтеролог, ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН к.м.н. О.С. Гундобина, врач-оториноларинголог НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН И.В. Зеленкова, врач-генетик, ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН к.м.н. Н.В. Журкова и другие акцентировали внимание на возможных причинах посещения пациентами с МПС II врачей разных специальностей, уделили особое внимание дифференциальной диагностике МПС II с другими ЛБН, генными синдромами.

В докладах «Особенности ранней диагностики синдрома Хантера на примере разбора клинических случаев» и «Особенности патогенетической терапии синдрома Хантера» заведующая отделом орфанных болезней и профилактики инвалидизирующих заболеваний НИИ

Рис. 1. Основные клинические проявления МПС II типа у детей на первом году жизни, n — число пациентов

Fig. 1. Major clinical manifestations of MPS II in infants, n — number of patients



Примечание. ЗППР — задержка психоречевого развития, ОРИ — острые респираторные инфекции, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

Note. PDD (ЗППР) — psychoverbal development delay, ARI (ОРИ) — acute respiratory infections, GIT (ЖКТ) — gastro-intestinal tract.

Рис. 2. Основные клинические проявления на втором году жизни у пациентов с МПС II типа, n — число пациентов

Fig. 2. Major clinical manifestations of MPS II in two years old children, n — number of patients



Примечание. ЗППР — задержка психоречевого развития, ОРИ — острые респираторные инфекции, ССС — сердечно-сосудистая система.

Note. PDD (ЗППР) — psychoverbal development delay, ARI (ОРИ) — acute respiratory infections, CVS (ССС) — cardiovascular system.

педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН д.м.н. Н.Д. Вашакмадзе уделила особое внимание легким формам МПС II, характеризующимся мягким фенотипом, что чрезвычайно затрудняет их своевременную диагностику, а также подробно остановилась на эффективности ФЗТ, сделав обзор статей и данных из Реестра исходов синдрома Хантера (Hunter Outcome Survey, HOS).

Мукополисахаридоз, тип II (синдром Хантера, МПС II) — заболевание из группы ЛБН, связанное с дефицитом идуронат-2-сульфатазы вследствие мутаций в гене *IDS*, что приводит к накоплению гликозаминогликанов (ГАГ) в органах и тканях. Тип наследования — X-сцепленный рецессивный. Частота МПС II типа составляет 1:162 000 живых новорожденных, чаще встречается в Израиле — 1:67 000 новорожденных.

Различают нейропатическую форму МПС II, тяжелую, характеризующуюся прогрессирующим поражением ЦНС (60%), и более легкую, ненейропатическую форму, с нормальным интеллектом, медленно прогрессирующую (40%).

При МПС II проводится количественное определение ГАГ в моче, определение активности идуронат-2-сульфатазы, молекулярно-генетическое обследование — поиск мутаций в гене *IDS*.

Основными клиническими проявлениями МПС II типа являются грубые черты лица, припухшие веки, нос с крупными ноздрями, макроглоссия, полные губы, редкие зубы, частые респираторные инфекции, шумное дыхание, риниты, синуситы, отиты, гипертрофия миндалин и аденоидов, утолщение голосовых связок, сужение трахеи, синдром обструктивного апноэ сна, тугоподвижность суставов, грыжи, задержка психоречевого развития, нарушение поведения, беспокойный сон, которые появляются уже в возрасте 1–3 лет. Позже отмечается регресс в интеллектуальном развитии, гидроцефалия, псевдобульбарный синдром, симптоматическая эпилепсия, миелопатия шейного или грудного отделов позвоночника. Однако при легкой форме заболевания интеллект остается сохранным, а первые клинические симптомы обращают на себя внимание в возрасте 5–7 лет.

Грыжи являются одним из самых ранних и частых симптомов МПС II у детей. Позже появляется гепатоспленомегалия, примерно с 4 лет — замедление роста, изменения скелета по типу множественного дизостоза (макроцефалия, скафоцефалия, короткая шея, деформация грудной клетки, позвоночника, широкие ребра, контрактуры крупных и мелких суставов, вальгусная деформация коленных суставов).

Со стороны сердечно-сосудистой системы характерны поражение клапанного аппарата сердца, нарушение ритма и проводимости, инфильтративная кардиомиопатия, артериальная гипертензия, поражение коронарных и магистральных сосудов.

Показателями тяжести заболевания являются ранний дебют, гидроцефалия, когнитивный дефицит, низкий рост, контрактуры в тазобедренных суставах, синдром

обструктивного апноэ сна, стеноз клапанов сердца, гепатомегалия с нарушением функции печени.

Основная причина смерти пациентов с синдромом Хантера — поражение дыхательной системы (65%), в 16% случаев причина смерти — поражение сердечно-сосудистой системы (по данным оценки причин летального исхода 129 пациентов, страдающих МПС II).

В зависимости от типа мукополисахаридоза и тяжести его клинических проявлений встречаются различные варианты течения заболевания: от отсутствия клинической симптоматики до тяжелого поражения костно-суставной, дыхательной, сердечно-сосудистой систем, ЦНС.

Типичные признаки и симптомы синдрома Хантера появляются у пациентов еще до постановки диагноза. Из обследованных 55 пациентов с МПС II каждый второй имел характерные клинические признаки уже на первом году жизни. По данным медицинской документации, эти пациенты часто болели респираторными заболеваниями (31%), обращались к хирургу по поводу паховой и/или пупочной грыжи (27%), каждый пятый наблюдался у невролога с диагнозом «задержка темпов психомоторного развития».

Гепатомегалия выявлялась у 14,5% пациентов, синдром раздраженного кишечника — у 11%. Деформация грудной клетки, кифоз и сколиоз диагностированы у 13% детей, 11% детей имели тугоподвижность в суставах, характерные фенотипические изменения и патологию клапанного аппарата сердца.

На втором году жизни заболевание манифестировало у 19 детей с синдромом Хантера.

Наиболее часто, в 63% случаев, встречались паховая и пупочная грыжи. Более половины детей имели задержку психоречевого развития (58%), частые респираторные заболевания — отиты, риниты, гипертрофию аденоидов и миндалин, бронхиты (57%).

Характерный фенотип выявлен у 52% детей. Реже выявлялись гепатоспленомегалия (37%), тугоподвижность в суставах (26%), диарея (16%).

Своевременная постановка диагноза и назначение ферментной заместительной терапии при МПС II улучшают прогноз для жизни и течения заболевания (уменьшается гепатоспленомегалия, снижаются заболеваемость респираторными инфекциями и количество госпитализаций, улучшается структура волос, наступает когнитивная стабилизация), что очень важно, учитывая возможность применения идурсульфазы (препарата Элапраза) у детей с 16-месячного возраста.

Болезнь Фабри, болезнь Гоше и синдром Хантера — прогрессирующие инвалидизирующие заболевания, для которых разработана эффективная ферментная заместительная терапия, предотвращающая развитие тяжелых необратимых осложнений, продлевающая жизнь, улучшающая качество жизни пациентов и их семей.