

М.А. Голева¹, Е.К. Мефодовская¹, Е.В. Снегова², Н.А. Медведева³, Г.Ш. Туфатулин^{1, 4, 5, 6}

- ¹ Детский городской сурдологический центр, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ² Консультативно-диагностический центр для детей, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ⁴ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ⁵ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ⁶ Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования, Москва, Российская Федерация

Нарушения слуха при альфа-маннозидозе (серия клинических случаев)

Автор, ответственный за переписку:

Туфатулин Газиз Шарифович, доктор медицинских наук, главный врач Санкт-Петербургского Детского городского сурдологического центра, доцент кафедры оториноларингологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, советник директора Санкт-Петербургского научно-исследовательского института уха, горла, носа и речи

Адрес: 194356, Санкт-Петербург, ул. Есенина, д. 26, корп. 4, тел.: +7 (812) 446-47-07, +7 (981) 745-35-55, e-mail: dr.tufatulin@mail.ru

Обоснование. Альфа-маннозидоз — редкое наследственное заболевание из группы лизосомных болезней накопления, для которого характерен широкий спектр клинических проявлений, включая нарушение слуха, часто являющееся одним из первых симптомов. Смешанный характер тугоухости, а также полиморфность клинической картины обуславливают трудности диагностики. Целью данной работы является анализ клинических случаев для повышения настороженности врачей в отношении альфа-маннозидоза. **Описание клинических случаев.** Представлены два клинических случая альфа-маннозидоза 2-го типа у детей. В первом случае у девочки 3 лет 5 мес на фоне задержки психомоторного развития и характерного фенотипа была диагностирована двусторонняя смешанная тугоухость IV степени. Междисциплинарный подход и настороженность сурдолога позволили своевременно провести биохимическую и генетическую диагностику (выявлен гомозиготный патогенный вариант с.2248C>T в гене MAN2B1) и начать ферментозаместительную терапию в возрасте 3 лет 10 мес. Во втором случае у двух родных сестер, рожденных в результате близкородственного брака, диагностика была отсроченной: нарушение слуха и задержка речевого развития выявлены поздно, слухопротезирование проведено с задержкой, отмечалась низкая комплаентность. Генетически подтверждены крупные делеции в гене MAN2B1. Позднее начало лечения и возраст первичного слухопротезирования обусловили отсутствие значимой положительной динамики в слухоречевом развитии. **Заключение.** Приведенные случаи демонстрируют критическую важность ранней диагностики альфа-маннозидоза. «Необъяснимая» смешанная или сенсоневральная тугоухость, особенно в сочетании с задержкой психомоторного развития, дисморфическими чертами лица и рецидивирующими средними отитами, требует исключения лизосомных болезней накопления. Своевременное междисциплинарное обследование, включая определение активности лизосомных ферментов, позволяет верифицировать диагноз и начать патогенетическую терапию, что улучшает прогноз заболевания.

Ключевые слова: альфа-маннозидоз, тугоухость, MAN2B1

Для цитирования: Голева М.А., Мефодовская Е.К., Снегова Е.В., Медведева Н.А., Туфатулин Г.Ш. Нарушения слуха при альфа-маннозидозе (серия клинических случаев). *Педиатрическая фармакология*. 2026;23(1):6–13. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v23i1.3008>

ОБОСНОВАНИЕ

Наследственные болезни обмена веществ, в частности лизосомные болезни накопления, могут приводить к снижению слуха. К этой группе заболеваний относится альфа-маннозидоз. Снижение слуха — один из первых симптомов альфа-маннозидоза и отмечается уже в раннем возрасте [1].

Альфа-маннозидоз, ранее известный как Гурлер-подобный синдром, был впервые описан шведским врачом П. Оккерманом в 1967 г.; это заболевание обусловлено нарушением метаболизма олигосахаридов вследствие снижения активности фермента альфа-маннозидазы и наследуется по аутосомно-рецессивному типу [2].

Заболевание относится к группе орфанных, с частотой встречаемости в общей популяции от 1 на 500 тыс. до 1 на 1 млн [1, 2]. Несмотря на низкую распро-

страненность, альфа-маннозидоз должен привлекать внимание клиницистов в связи с отсутствием проявлений при рождении и широким спектром клинических симптомов, что нередко приводит к поздней диагностике и ухудшению прогноза.

Лизосомальная альфа-маннозидаза (LAMAN) относится к семейству GN38 и является экзогликозидазой, участвует в последовательном расщеплении альфа-маннозидных связей во время деградации N-связанных олигосахаридов с высоким содержанием маннозы. Дефицит активности этого фермента приводит к блокировке деградации гликопротеинов и накоплению в лизосомах богатых маннозой олигосахаридов. В результате лизосомы увеличиваются в размере и образуют большие вакуоли, нарушая клеточную функцию и приводя к системным нарушениям [5]. Альфа-маннозидоз (OMIM #248500) обусловлен патогенными варианта-

ми в гене *MAN2B1* (OMIM *609458), расположенном на 19-й хромосоме (19p13.13), что приводит к дефициту лизосомальной альфа-маннозидазы. В настоящее время известны 155 патогенных вариантов, связанных с различными альфа-маннозидоза: вставки, делеции, дупликация, нонсенс-мутации, мутации сайтов сплайсинга, миссенс-мутации. Большинство из них являются частыми; однако три варианта встречаются с повышенной частотой — с.2248C>T (p.R750W), с.1830+1G>C и с.2426T>C (p.L809P), составляя приблизительно 27, 5 и 3% аллелей альфа-маннозидоза соответственно [5, 6].

Заболевание характеризуется мультисистемным поражением, хроническим прогрессирующим течением и при отсутствии лечения может приводить к инвалидизации или смерти.

Для альфа-маннозидоза характерен широкий спектр клинических проявлений. У пациентов могут отмечаться патология центральной нервной и иммунной систем, аномалии опорно-двигательного аппарата, нарушение двигательных функций, поведенческие и психические расстройства, патология органов слуха и зрения [7, 9].

Выделяют три клинических типа заболевания:

- тип 1 (легкая форма) — начало после 10 лет, без скелетных аномалий, медленное прогрессирование;
- тип 2 (среднетяжелая форма) — начало до 10 лет, с аномалиями скелета, медленно прогрессирующее течение;
- тип 3 (тяжелая форма) — манифестация в раннем грудном возрасте, с выраженными скелетными изменениями, быстрое прогрессирование с летальным исходом ввиду поражения центральной нервной системы или миопатии.

Большинство пациентов относятся ко 2-му клиническому типу. У новорожденных клинические признаки, как правило, отсутствуют. В течение первого десятилетия жизни возникают нарушения слуха, задержка психомо-

торного развития, умственная отсталость, рецидивирующие инфекции, особенно инфекции верхних дыхательных путей, рецидивирующие средние отиты [7, 8]. Также определяется Гурлер-подобный фенотип: крупная голова и короткая шея с соответствующими чертами лица — выступающим лбом, округлыми бровями, уплощенной переносицей, макрогlossией, широко расставленными зубами и прогнатизмом [2].

При альфа-маннозидозе, как правило, встречается смешанный характер тугоухости. Кондуктивный компонент обусловлен иммунодефицитом, провоцирующим затяжной характер воспаления в среднем ухе, особенностями строения структур среднего уха либо повреждением этих структур вследствие хронического или рецидивирующего воспаления в среднем ухе. Сенсоневральный компонент может быть обусловлен повреждением улитковых структур патологическими олигосахаридами, которые накапливаются в тканях из-за дефицита фермента. Однако точный патогенез повреждения слухового рецептора при альфа-маннозидозе до конца неизвестен [5, 9, 10]. До проявления клинической картины альфа-маннозидоза у детей может начать развиваться устная речь, но с возрастом наблюдается ее регресс. Этиология речевых нарушений мультифакторная, они обусловлены не только (и не столько) потерей слуха, но и повреждением мозговых структур.

Пациентам с адгезивным отитом, разрывом цепи слуховых косточек, холестеатомой, стойкой тубарной дисфункцией должно своевременно проводиться хирургическое вмешательство на среднем ухе для коррекции кондуктивного компонента тугоухости и предотвращения вторичного повреждения внутреннего уха. Однако сопутствующий иммунодефицит во многих случаях ограничивает эффективность таких вмешательств за счет высокого риска рецидива [11].

Maria A. Goleva¹, Elizaveta K. Mefodovskaya¹, Evgenia V. Snegova², Nadezhda A. Medvedeva³, Gazizh Sh. Tufatulin^{1, 4, 5, 6}

¹ Children's City Audiology Center, Saint Petersburg, Russian Federation

² Consultative and Diagnostic Center for Children, Saint Petersburg, Russian Federation

³ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

⁴ Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, Saint Petersburg, Russian Federation

⁵ Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

⁶ Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation

Hearing Impairment in Alpha-Mannosidosis: Case Series

Background. Alpha-mannosidosis is a rare hereditary disorder belonging to the group of lysosomal storage diseases, characterized by a wide spectrum of clinical manifestations, including hearing impairment, which is often one of the first symptoms. The mixed nature of hearing loss, along with the polymorphism of the clinical presentation, contributes to diagnostic difficulties. The aim of this study is to analyze case series to raise awareness among physicians about alpha-mannosidosis. **Case series:** Two case reports of type 2 alpha-mannosidosis in children are presented. In the first case report, a 3-year-5-month-old girl with psychomotor developmental delay and a specific phenotype was diagnosed with bilateral severe hearing loss. An interdisciplinary approach and the vigilance of an audiologist allowed for timely biochemical and genetic diagnostics (a homozygous pathogenic variant c.2248C>T in the *MAN2B1* gene was identified) and the initiation of enzyme replacement therapy at the age of 3 years 10 months. In the second case report, diagnosis was delayed in two sisters born from a consanguineous marriage: hearing impairment and speech development delay were identified late, hearing aids were provided with a delay, and low compliance was noted. Large deletions in the *MAN2B1* gene were genetically confirmed. The late initiation of treatment and the age of primary hearing aid fitting resulted in a lack of significant positive dynamics in auditory-verbal development. **Conclusion.** The presented case series highlight the critical importance of early diagnosis of alpha-mannosidosis. "Unexplained" mixed or sensorineural hearing loss, especially when combined with psychomotor developmental delay, dysmorphic facial features, and recurrent otitis media, requires the exclusion of lysosomal storage disorders. Timely interdisciplinary examination, including assessment of lysosomal enzyme activity, enables diagnosis verification and initiation of pathogenetic therapy, thereby improving the disease prognosis.

Keywords: alpha-mannosidosis, hearing loss, *MAN2B1*

For citation: Goleva Maria A., Mefodovskaya Elizaveta K., Snegova Evgenia V., Medvedeva Nadezhda A., Tufatulin Gazizh Sh. Hearing Impairment in Alpha-Mannosidosis: Case Series. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2026;23(1):6–13. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v23i1.3008>

В настоящее время этиотропного лечения альфа-маннозидоза не существует. Применяется ферментозаместительная терапия (ФЗТ), которая показала многообещающие результаты в плане замедления прогрессирования симптомов. Также в некоторых случаях проводится трансплантация костного мозга, которая улучшает симптомы у части пациентов, но может вызвать серьезные осложнения, разрабатываются возможности генной терапии [3].

Цель исследования

Целью статьи является демонстрация двух клинических случаев альфа-маннозидоза, отличающихся по срокам диагностики, клинической картине и прогнозу, для выработки настороженности у педиатров, сурдологов, оториноларингологов и других специалистов в отношении этой патологии.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

О пациенте

Девочка Т., 2021 г.р., от третьих родов в семье здоровых родителей. Беременность протекала на фоне многоводия, отеков, варикозной болезни. Роды на 40-й нед, масса тела при рождении — 3950 г, рост — 55 см, оценка по шкале APGAR — 8/9 баллов. Аудиологический скрининг: отоакустическая эмиссия (ОАЭ) зарегистрирована с обеих сторон.

С рождения девочка наблюдалась неврологом с клиническими симптомами темповой задержки моторного развития: держит голову с 6 мес, сидит с 9 мес, самостоятельная ходьба с 18 мес. В 1 год диагностированы синдром мышечной дистонии, макроцефалия. На первом году жизни активно гулила, отмечался лепет. С 1,5 лет наблюдался регресс в речевом развитии. С 2-летнего возраста стала чаще болеть, переносила средние отиты. В 3 года 3 мес выявлена задержка формирования экспрессивной речи. Наследственность по слуху не отягощена.

Первое обращение к сурдологу в 3 года 5 мес, жалобы родителей на то, что в течение 5 мес ребенок не слышит, перестал откликаться на звуки. Наблюдается и проходит лечение у оториноларинголога по поводу двустороннего острого среднего отита, обострения хронического аденоидита, гипертрофии аденоидов 2–3-й степени.

Физикальная диагностика

Внешне обращают на себя внимание крупный лоб с выступающими лобными буграми, западающая широкая переносица, широкая спинка носа, крупные размеры головы относительно туловища (рис. 1).

Пациентка была осмотрена неврологом. В неврологическом статусе в возрасте 3 лет 9 мес у ребенка отмечаются макрокrania, гиперостоз по метопическому шву, макроглоссия, гипотония периоральной мускулатуры. В речи — отдельные лепетные слоги. Мышечный тонус диффузно снижен. Сухожильные рефлексы оживлены, легкий атактический синдром. В опорно-двигательном аппарате обращают на себя внимание синдром короткой шеи, асимметричная деформация грудной клетки, вальгус нижних конечностей, отмечаются гипермобильность тазобедренных суставов, контрактуры голеностопных суставов, моторная диспраксия.

Диагностические процедуры

При обследовании ЛОР-органов у ребенка выявлены затруднение носового дыхания, признаки экссудативного отита (рис. 2), что подтверждено аудиологическим



Рис. 1. Фенотип пациентки Т., 2021 г.р.

Fig. 1. The phenotype of patient T., born in 2021

обследованием: вызванная ОАЭ не зарегистрирована с обеих сторон; тимпанограмма типа «В» с обеих сторон. При проведении поведенческой аудиометрии в свободном звуковом поле четких реакций не получено, на имя ребенок не откликается, на хлопки реакции нет. Пороги визуальной детекции V пика коротколатентных слуховых вызванных потенциалов (КСВП) на широкополосный Chirp по воздушной проводимости: справа — 90 дБ нПС (относительно нормального порога слышимости), слева — 80 дБ нПС; по костной проводимости пороги более 40 дБ нПС справа и слева. Применялась методика модификации акустического стимула в соответствии с индивидуально измеренными значениями разницы между реальным ухом и куплером (Real-Ear-to-Coupler-Difference; RECD) [12]. Пороги КСВП на модифицированный RECD-Chirp по воздушной проводимости составили 80 дБ нПС справа и 75 дБ нПС слева, при этом морфология пика отличалась лучшей визуализацией по сравнению со стандартным Chirp-стимулом (рис. 3). По данным регистрации стационарных слуховых вызванных потенциалов (ASSR) пороги составили: справа 500 Гц — 60 дБ эПС, 1000 Гц — 75 дБ эПС, 2000 Гц — 80 дБ эПС, 4000 Гц — 80 дБ эПС; слева 500 Гц — 60 дБ эПС, 1000 Гц — 90 дБ эПС, 2000 Гц — 90 дБ эПС, 4000 Гц — 90 дБ эПС.

По данным мультиспиральной компьютерной томографии височных костей справа и слева барабанная полость, антрум тотально заполнены патологическим содержимым жидкостной и мягкотканной плотности,

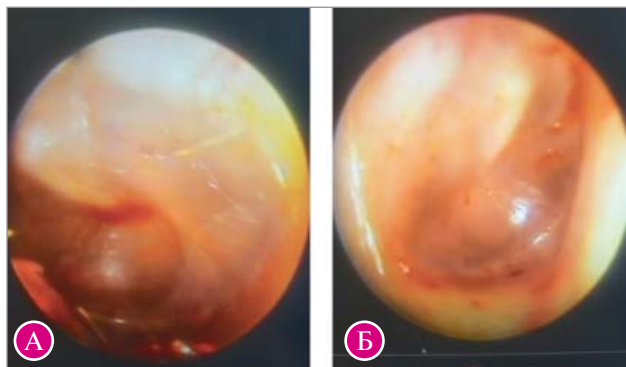


Рис. 2. Отоскопическая картина: А — левое ухо, Б — правое ухо

Fig. 2. Otoscopic clinical picture: A — left ear, B — right ear

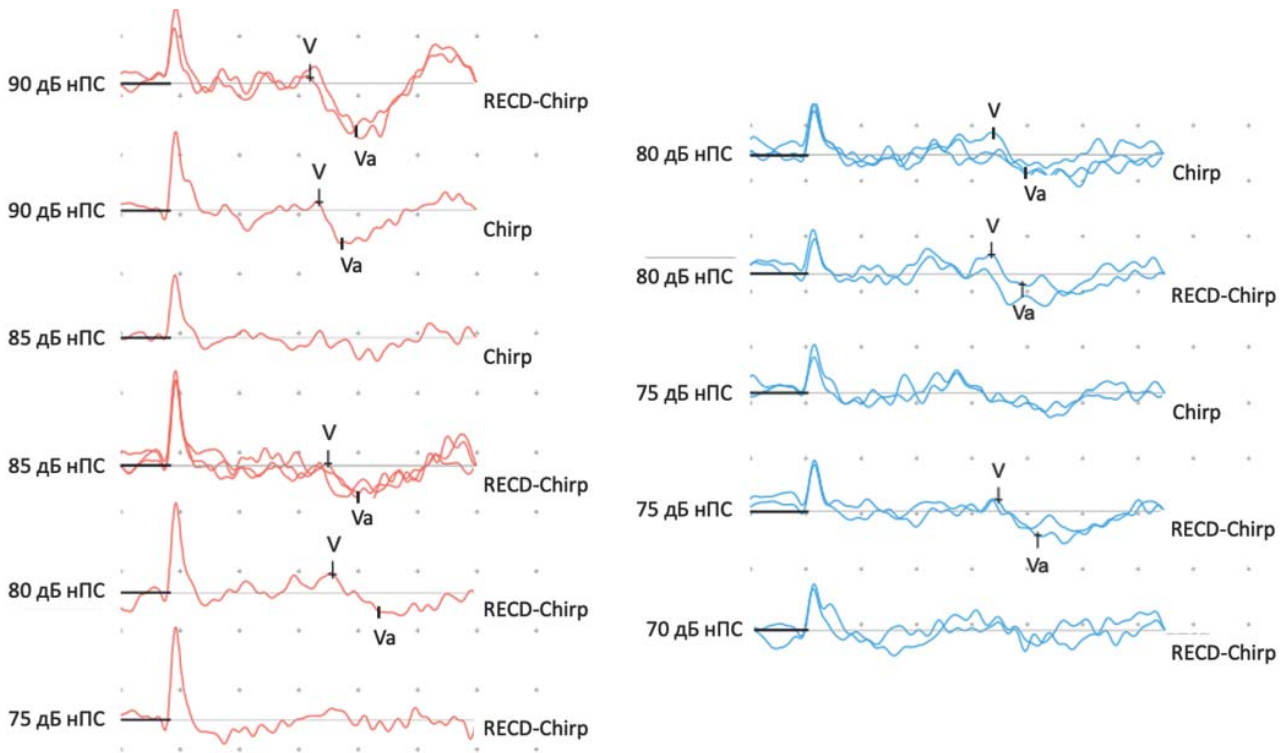


Рис. 3. Результаты регистрации коротколатентных слуховых вызванных потенциалов
 Примечание. Красный цвет — правое ухо, синий цвет — левое ухо.

Fig. 3. Results of registration of short-latency auditory evoked potentials
 Note. The red color is the right ear, the blue color is the left ear.

которое окружает типично расположенные слуховые косточки, блокирует ниши окон преддверия лабиринта и улитки, тимпанальное устье слуховой трубы.

На компьютерных томограммах головного мозга — отсутствие визуализации сагиттального шва черепа, воспалительные изменения в околоносовых пазухах и сосцевидных отростках височных костей (на фоне их склеротического типа строения). Ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости — увеличение переднезаднего размера печени, увеличение селезенки. Эхокардиография патологии не выявила. По данным электроэнцефалограммы эпилептических знаков не выявлено. Лабораторно подтверждена гиперхолестеринемия.

В связи с отсутствием стойкой положительной динамики от консервативной терапии и выраженными нарушениями слуха ребенку было рекомендовано хирургическое лечение. Под эндотрахеальным наркозом эндоскопическим путем выполнено удаление глоточной миндалины. Трубные валики обычных размеров, устья слуховых труб после аденотомии свободно проходимы. Далее под контролем эндоскопа выполнена тимпанопункция с двух сторон. Аспирирован густой прозрачный экссудат, введен раствор дексаметазона. После тимпанопункции при контрольном осмотре слуховых труб — экссудат определяется в носоглотке в области глоточного отверстия слуховой трубы. Рекомендовано применение назальных глюкокортикоидов.

Повторное аудиологическое обследование проведено в 3 года 8 мес после хирургического лечения. Отоскопически барабанные перепонки мутные, визуализируется уровень жидкости. Сохраняются явления экссудативного среднего отита. ОАЭ не зарегистрирована с обеих сторон, тимпанограмма типа «В» с обеих сторон. Ребенок отзывается на имя с 1,5 метров. Аудиограмма представлена на рис. 4.

В связи с нарушениями речи ребенку проведена консультация логопеда, выявлены задержка речевого развития, тяжелое нарушение речи по алалическому типу. Дизартрия.

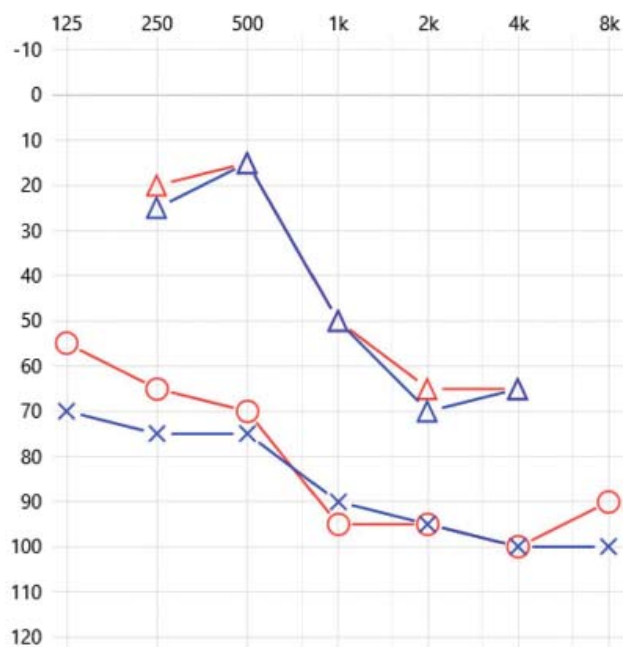


Рис. 4. Аудиограмма пациентки Т.
 Примечание. Красные линии — правое ухо, синие линии — левое ухо; O, X — воздушная проводимость, Δ — костная проводимость.

Fig. 4. Audiogram of patient T.
 Note. Red lines — right ear, blue lines — left ear; O, X — air conduction, Δ — bone conduction.

Предварительный диагноз

Двусторонняя смешанная тугоухость IV степени. Двусторонний экссудативный средний отит.

Дифференциальная диагностика

Учитывая анамнез заболевания, клиническую картину, фенотипические особенности, данные аудиологического обследования, в возрасте 3 лет 8 мес ребенку для исключения возможных лизосомных болезней накопления проведено определение активности фермента альфа-D-маннозидазы, выявлено снижение показателя до 1,7 нМ/мл/ч при норме 6,5–156,2 нМ/мл/ч.

Проведено секвенирование по Сенгеру экзона 18 гена *MAN2B1*, вариант *c.2248C>T (p.Arg750Trp)* обнаружен в гомозиготном состоянии.

Также проведены скрининг-тесты на другие лизосомные болезни накопления с определением активности лизосомных ферментов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием: идуронат-сульфатаза (мукополисахаридоз, тип II), N-ацетил-альфа-D-глюкозаминидаза (мукополисахаридоз, тип IIIB), N-ацетил-галактозамин-6-сульфатаза (мукополисахаридоз, тип IVA), арилсульфатаза B (мукополисахаридоз, тип VI), бета-D-галактозидаза (GM1-ганглиозидоз, мукополисахаридоз, тип IVB), бета-D-глюкоронидаза (мукополисахаридоз, тип VII), трипептидил пептидаза 1 (нейрональный цероидный липофусциноз, тип 2) — активность в пределах референсных значений.

Клинический диагноз

Таким образом, в возрасте 3 лет 9 мес девочке установлен диагноз: «Альфа-маннозидоз, тип 2». По данным неврологического осмотра выявлены задержка психоречевого развития, синдром мышечной гипотонии, атактический синдром, краниосиностоз сагиттального шва. При офтальмологическом обследовании отмечены гиперметропия обоих глаз слабой степени и корковая катаракта обоих глаз. Консультирована ортопедом — диагностированы контрактуры голеностопных суставов, гипермобильность тазобедренных суставов, асимметрия грудной клетки и синдром короткой шеи.

Медицинские вмешательства

В возрасте 3 лет 9 мес ребенку впервые было проведено бинауральное слухопротезирование. Пороги слышимости в слуховых аппаратах составляют 30–40 дБ ПС. Девочка систематически посещает занятия с сурдопедагогом. С 3 лет 10 мес начата ФЗТ препаратом велма-наза альфа. В настоящее время ребенок наблюдается совместно генетиком, неврологом, сурдологом, офтальмологом, ортопедом, гастроэнтерологом.

Динамика и исходы

На фоне постоянного использования слуховых аппаратов и регулярных занятий с сурдопедагогом родители отмечают появление новых лепетных слов. Наблюдается прогресс в реакциях на речевые и неречевые звуки, понимание простых просьб на слух.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2

О пациентах

Две родные сестры, 2013 и 2016 г.р., таджички по национальности. Близкородственный брак (родители — двоюродные брат и сестра), в семье двуязычие. У родителей пятеро детей, две старшие сестры и старший брат здоровы. Перинатальный анамнез без осо-

бенностей. Аудиологический скрининг не проводился. У обеих девочек наблюдалась задержка моторного развития: держат голову с 2 лет, сидят с 3 лет, стоят с 5 лет, самостоятельные шаги — с 6–7 лет. Обе девочки находились под наблюдением невролога с диагнозом: «Неверифицированный генетический синдром, задержка психоречевого и моторного развития, спастическая диплегия, атактический синдром». В связи с задержкой речевого развития дети были направлены к сурдологу.

Физикальная диагностика

Младшая сестра впервые осмотрена сурдологом в 2 года 10 мес ввиду жалоб на отсутствие речи и звукоподражаний, реакций на звуки. Старшая сестра впервые осмотрена в 5 лет 9 мес. Фенотип сестер представлен на рис. 5.

Диагностические процедуры

У младшей сестры отоскопическая картина в норме, ОАЭ не регистрируется, тимпанограмма типа «А» с обеих сторон. Поведенческую аудиометрию не выполняет, спонтанные реакции на уровне 50 (низкочастотные звуки) — 70 (высокочастотные звуки) дБ нПС. Порог визуальной детекции V пика КСВП по воздушной проводимости на щелчок — 45 дБ нПС справа, 50 дБ нПС слева. При логопедическом обследовании выявлено тяжелое нарушение речи по типу алалии. При ортопедическом осмотре отмечены сколиоз, эквино-плано-вальгусная деформация стоп. Неврологом диагностированы задержка психомоторного и психоречевого развития, спастический тетрапарез, склерозирование сагиттального шва, батроцефалия, утолщение лобной кости; в двигательной сфере — спастическая диплегия и атактический синдром. По данным офтальмолога, выявлены сложный гиперметропический астигматизм и врожденная катаракта обоих глаз. При УЗИ отмечены признаки гепатоспленомегалии, а также признаки гипотонии почечной лоханки справа, микролиты в левой почке. У старшей сестры также выявлены двусторонняя хроническая сенсоневральная тугоухость II степени, тяжелое нарушение речи по типу алалии. Неврологом определена спастическая диплегия.

Предварительный аудиологический диагноз (у обеих сестер)

Двусторонняя хроническая сенсоневральная тугоухость II степени.

Дифференциальная диагностика

Девочкам проводился длительный диагностический поиск. Учитывая схожую симптоматику у обеих сестер в семье с близкородственным браком, исключались генетические заболевания, в том числе и лизосомные болезни накопления. В связи с характерной клинической картиной проведен забор сухих пятен для определения активности ферментов. По результатам обследования у обеих сестер определено снижение активности фермента альфа-маннозидазы. Генетическое исследование выявило крупную делецию, затрагивающую экзоны 17 и 18 гена *MAN2B1*. Аналогичный патогенный вариант в гетерозиготном состоянии был обнаружен у обоих родителей девочек при секвенировании по Сенгеру.

Клинический диагноз

Альфа-маннозидоз, тип 2.



Рис. 5. Фенотип пациенток 2016 г.р. (слева) и 2013 г.р. (справа)
Fig. 5. The phenotype of patients born in 2016 (left) and 2013 (right)

Медицинские вмешательства

Детям рекомендованы слухопротезирование, регулярные занятия с сурдопедагогом и логопедом, лечение у невролога, наблюдение генетика, диспансерное наблюдение у сурдолога 2 раза в год. Рекомендации выполнены не были.

ФЗТ препаратом велманаз альфа проводится старшему ребенку с 11 лет, младшему — с 8 лет. Девочки регулярно наблюдаются мультидисциплинарной командой для оценки динамики терапии.

Динамика и исходы

Младшая сестра посещает коррекционный детский сад, произносит несколько слов. С 6 лет присоединился двусторонний экссудативный средний отит с рецидивирующим течением и ухудшением слуха за счет кондуктивного компонента (аудиограммы на рис. 6). Выявлена

гипертрофия небных и глоточной миндалин. Слуховые аппараты начала использовать лишь с 7,5 лет, в них реагирует на тихие звуки с 4 м, использует их нерегулярно. Существенной динамики речевого развития не наблюдается. В двигательной сфере отмечаются снижение мышечного тонуса, уменьшение спастичности и атактических нарушений. Тест 6-минутной ходьбы — 285 м (до начала терапии — 200 м). По результатам УЗИ органов брюшной полости сохраняется гепатоспленомегалия, хотя и меньшей степени выраженности.

Старшая сестра: слухопротезирование в 7,5 лет, аппараты носит непостоянно, в речи появились отдельные слова. С 7 лет 7 мес наблюдается двусторонний экссудативный средний отит с упорным рецидивирующим течением, что привело к ухудшению слуха (аудиограммы на рис. 7). В 9 лет выполнены аденотомия, шунтирование барабанной полости справа и слева. Воспаление в сред-

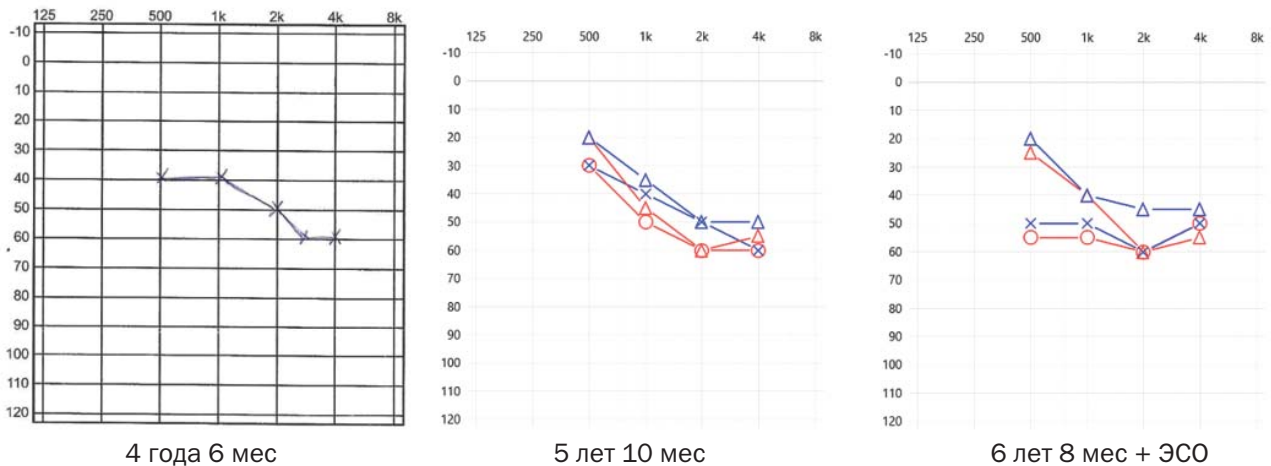


Рис. 6. Аудиограммы пациентки 2016 г.р. в различные возрастные периоды
 Примечание. Красные линии — правое ухо, синие линии — левое ухо; O, X — воздушная проводимость, Δ — костная проводимость.
Fig. 6. Audiograms of a patient born in 2016 in various age periods
 Note. Red lines — right ear, blue lines — left ear; O, X — air conduction, Δ — bone conduction.

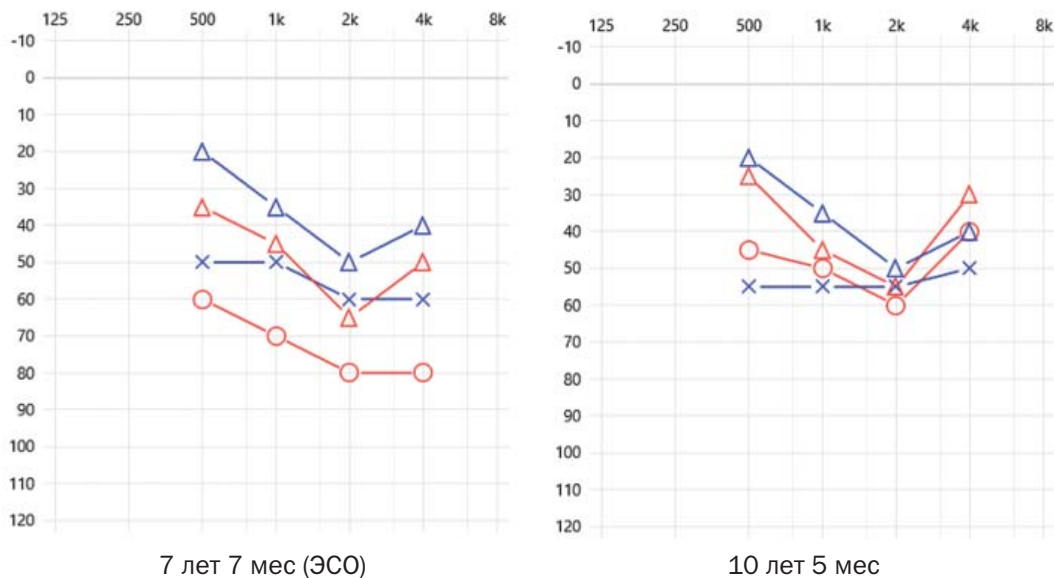


Рис. 7. Аудиограммы пациентки 2013 г.р. в различные возрастные периоды

Примечание. Красные линии — правое ухо, синие линии — левое ухо; O, X — воздушная проводимость, Δ — костная проводимость.

Fig. 7. Audiograms of a patient born in 2013 in various age periods

Note. Red lines — right ear, blue lines — left ear; O, X — air conduction, Δ — bone conduction.

нем ухе трансформировалось в хронический гнойный средний отит. Динамики развития речи нет, обучается на дому. В двигательной сфере снизилась спастичность в ногах, уменьшился атактический компонент, ходит уверенно, научилась бегать. Тест-6 минутной ходьбы — 350 м (до начала терапии — 225 м). По результатам УЗИ органов брюшной полости сохраняется гепатоспленомегалия, но размеры печени и селезенки уменьшились.

ОБСУЖДЕНИЕ

Приведенные клинические случаи представляют интерес и сложность в связи с редкостью и полиморфностью клинической картины основного заболевания, сочетанием сенсоневральной тугоухости с рецидивирующим воспалением в среднем ухе с недостаточным эффектом от консервативного и хирургического лечения.

Поскольку тугоухость при альфа-маннозидозе манифестирует за пределами периода новорожденности, она не выявляется неонатальным аудиологическим скринингом, что влечет за собой риски ее поздней диагностики, особенно на фоне общей задержки психомоторного развития.

В первом случае внимательность родителей, осторожность педиатра и невролога позволили относительно рано направить ребенка к сурдологу, выявить тугоухость и начать реабилитационные мероприятия. В свою очередь, осторожность сурдолога при выявлении нехарактерной аудиологической картины (затяжной смешанной тугоухости) в сочетании с Гурлер-подобным фенотипом позволила оперативно направить материал на определение активности фермента. Таким образом, междисциплинарный подход привел к верификации основного диагноза и своевременному началу ФЭТ. Благоприятное сочетание этих факторов позволяет осторожно предполагать возможность предотвращения вторичных нарушений и положительную динамику развития ребенка в будущем.

Во втором случае имели место длительный диагностический поиск основного заболевания, поздняя диагностика нарушения слуха, позднее слухопротезирование с недостаточным эффектом, низкая комплаентность роди-

телей (в том числе из-за языкового барьера), что ухудшает прогноз психического и слухоречевого развития детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Врачам-сурдологам, оториноларингологам, неврологам и педиатрам следует сохранять осторожность в отношении лизосомных болезней накопления и наследственной синдромальной патологии при наличии «необъяснимой» смешанной тугоухости, рецидивирующих и длительно протекающих экссудативных средних отитах (в том числе при адекватном консервативном и хирургическом лечении), а также особенностей фенотипа, стигм дизэмбриогенеза и сопутствующей психоневрологической патологии.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителей пациентов получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию результатов обследования и лечения, публикацию их изображений (дата подписания: 15.06.2024 — клинический случай 2; 18.05.2025 — клинический случай 1).

Каждый представленный в статье графический объект является авторским и не заимствован из других источников.

INFORMED CONSENT

Written informed voluntary consent was obtained from the parents of the patients to publish the results of the examination and treatment, to publish their images (date of signing: 06/15/2024 — clinical case 2; 05/18/2025 — clinical case 1). Each graphic object presented in the article is copyrighted and is not borrowed from other sources.

ВКЛАД АВТОРОВ

М.А. Голева — клиническое обследование пациентов, написание рукописи.

Е.К. Мефодовская — клиническое обследование пациентов.

Е.В. Снегова — клиническое обследование пациентов.
Н.А. Медведева — клиническое обследование пациентов.

Г.Ш. Туфатулин — научное руководство, редактирование рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Maria A. Goleva — clinical examination of patients, writing.
Elizaveta K. Mefodovskaya — clinical examination of patients.
Evgenia V. Snegova — clinical examination of patients.
Nadezhda A. Medvedeva — clinical examination of patients.
Gaziz Sh. Tufatulin — academic advising, editing.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Е.В. Снегова — чтение лекций для компании ООО «Къези Фармасьютикалс».

Г.Ш. Туфатулин — чтение лекций для компании ООО «Къези Фармасьютикалс».

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Evgenia V. Snegova — lectures for Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Gaziz Sh. Tufatulin — lectures for Chiesi Farmaceutici S.p.A.

The other authors of the article have confirmed that there were no conflicts of interest that needed to be reported.

ORCID

М.А. Голева

<https://orcid.org/0009-0003-1411-7656>

Е.К. Мефодовская

<https://orcid.org/0000-0002-8453-2789>

Е.В. Снегова

<https://orcid.org/0000-0002-5131-2253>

Н.А. Медведева

<https://orcid.org/0009-0000-3390-7512>

Г.Ш. Туфатулин

<https://orcid.org/0000-0002-6809-7764>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Beck M, Olsen KJ, Wraith JE, et al. Natural history of alpha mannosidosis a longitudinal study. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8(1):88. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-88>
2. Malm D, Nilssen O. Alpha-mannosidosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2008;3:21. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-3-21>
3. Riise Stensland HMF, Frantzen G, Kuokkanen E, et al. amamutdb.no: A Relational Database for MAN2B1 Allelic Variants that Compiles Genotypes, Clinical Phenotypes, and Biochemical and Structural Data of Mutant MAN2B1 in α -Mannosidosis. *Hum Mutat*. 2015;36(6):581–586. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.22787>
4. Saftig P. *Lysosomal storage disorders. Lysosomes*. Georgetown: Landes Bioscience; 2003. pp. 60–73.
5. Paciotti S, Codini M, Tasegian A, et al. Lysosomal alpha-mannosidase and alpha-mannosidosis. *Front Biosci*. 2017;22:157–167. doi: <https://doi.org/10.2741/4478>
6. Riise Stensland HM, Klenow HB, Van NL, 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>
7. Borgwardt L, Lund A, Dali C. Alpha-mannosidosis — a review of genetic, clinical findings and options of treatment. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2014;12(Suppl 1):185–191.
8. Malm D, Riise Stensland HM, Edvardsen O, Nilssen O. The natural course and complications of alpha-mannosidosis — a retrospective and descriptive study. *J Inherit Metab Dis*. 2014;37(1):79–82. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-013-9622-2>
9. Lehalle D, Colombo R, O'Grady M, et al. Hearing impairment as an early sign of alpha-mannosidosis in children with a mild phenotype: report of seven new cases. *Am J Med Genet A*. 2019;179(9):1756–1763. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61273>
10. Wiesinger T, Schwarz M, Mechtler TP, et al. α -Mannosidosis — an underdiagnosed lysosomal storage disease in individuals with an 'MPS-like' phenotype. *Mol Genet Metab*. 2020;130(2):149–152. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2020.04.001>
11. Вашакмадзе Н.Д., Журкова Н.В., Михайлова Л.К. и др. Альфа-маннозидоз: частые симптомы у редкого пациента // *Вопросы современной педиатрии*. — 2022. — Т. 21. — № 6S. — С. 577–582. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i6S.2498> [Vashakmadze ND, Zhurkova NV, Mikhaylova LK, et al. Alpha-mannosidosis: Frequent Symptoms in Rare Patient. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2022;21(6S):577–582. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i6S.2498>]
12. Патент № 2839219 С1 Российская Федерация, МПК А61В 5/12 (2006.01), H04R 25/00 (2006.01), H04R 29/00 (2006.01). *Способ модификации акустического стимула для регистрации коротколатентных слуховых вызванных потенциалов*: № 2024125449: заявл. 30.08.2024; опубл. 28.04.2025 / Туфатулин Г.Ш., Согонов М.И., Голева М.А. и др. — 8 с. [Patent No. 2839219 C1 Russian Federation, IPC A61B 5/12 (2006.01), H04R 25/00 (2006.01), H04R 29/00 (2006.01). *Possibility of modifying the acoustic stimulus for recording short-latency auditory evoked potentials*: No. 2024125449: declare 30.08.2024; publ. 28.04.2025. Tufatulin GSh, Soganov MI, Goleva MA, et al. 8 p. (In Russ).]

Статья поступила: 17.11.2025, принята к печати: 02.02.2026

The article was submitted 17.11.2025, accepted for publication 02.02.2026

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Туфатулин Газиз Шарифович, к.м.н. [**Gaziz Sh. Tufatulin**, MD, PhD]; **адрес**: 194356, г. Санкт-Петербург, ул. Есенина, д. 26, корп. 4 [**address**: 26, Esenina Str., building 4, St. Petersburg, 194356, Russian Federation]; **телефон**: +7 (812) 446-47-07; **e-mail**: dr.tufatulin@mail.ru; **eLibrary SPIN**: 2802-5522

Голева Мария Алексеевна [**Mariya A. Goleva**, MD]; **e-mail**: goleva.m.a@yandex.ru

Мефодовская Елизавета Константиновна, к.м.н. [**Elizaveta K. Mefodovskaya**, MD, PhD]; **e-mail**: surdologist@mail.ru

Снегова Евгения Владимировна [**Evgeniya V. Snegova**, MD]; **e-mail**: snegova.e.v@mail.ru

Медведева Надежда Анатольевна, к.м.н. [**Nadezhda A. Medvedeva**, MD, PhD]; **e-mail**: nadezhdamed@mail.ru; **eLibrary SPIN**: 1065-1644