

*Ж.А.Безлер, С.Э.Загорский, Е.А.Баранаева, С.Э.Зыль*  
**Случай мукополисахаридоза II типа у ребенка 3 лет**  
*Белорусский государственный медицинский университет*  
*УЗ «3-я городская детская клиническая больница», г.Минск*

Ряд наследственных болезней обмена веществ, обусловленных генными мутациями, являются редкими, но тяжелыми инвалидизирующими болезнями. К особенностям их клинической картины относятся многообразие проявлений, вовлечение в патологический процесс многих органов и систем, разный возраст начала болезни, с чем и связаны трудности в диагностике этих заболеваний. В то же время только ранняя диагностика и своевременно начатый комплекс терапевтических мероприятий, в том числе и ферментозаместительная терапия, позволяют стабилизировать основной патологический процесс, способствуют успешной социальной адаптации больных, улучшают качество и увеличивают продолжительность жизни пациентов.

В настоящее время известно более 40 лизосомных болезней накопления, среди которых наиболее частыми в педиатрической практике являются мукополисахаридозы (МПС). В основе МПС лежат дефекты лизосомальных гидролаз – ферментов, участвующих в расщеплении кислых мукополисахаридов (гликозаминогликанов), приводящие к внутриклеточному накоплению продуктов распада в лизосомах. Выделяют семь типов мукополисахаридозов, среди которых существуют несколько подтипов [1,2].

Мукополисахаридоз II типа, известный также как синдром Хантера, был впервые описан канадским врачом Charles A. Hunter в 1917 г. В генезе заболевания лежит наследственное уменьшение количества и/или активности фермента идуронат-2-сульфатазы (iduronate-2-sulfatase - I2S), одного из ферментов гидролиза важных компонентов соединительной ткани дерматан и гепаран сульфата [11].

Накопление дерматан и гепаран сульфата в лизосомах всех клеток приводит к токсическому эффекту, вызывающему воспалительную реакцию во всех органах-мишенях, где вышеуказанные мукополисахариды играют важную структурную роль (коже, сухожилиях, кровеносных сосудах, сердечных клапанах и дыхательных путях). Воспаление реализуется путем активации фактора некроза опухоли и апоптоза клеток [7,10].

Ген идуронат-2-сульфатазы (IDS) локализуется на X - хромосоме человека (Xq28) и включает 9 экзонов и 8 интронов. В настоящее время описано более 300 мутаций IDS [7,8,14].

МПС II типа наследуется по рецессивному, сцепленному с X-хромосомой типу, болеют обычно только мальчики, девочки являются здоровыми носителями патологического гена. Распространенность заболевания колеблется в пределах 1:100 000 и 1:170 000 родившихся мальчиков [4].

Как и другие мукополисахаридозы, синдром Хантера является клинически гетерогенным заболеванием [2,11,15]. Первые симптомы заболевания могут появиться, как на первом году жизни, так и в более старшем возрасте, но чаще всего в возрасте 2-4 года. При этом возможно быстрое или медленное прогрессирование болезни с развитием задержки роста, умеренных деформаций скелета и суставов, дисморфических черт лица, обструкции верхних

дыхательных путей и рецидивирующих отитов. При тяжелых формах МПС II поражается ЦНС (вариант IIА), прогрессирует умственная отсталость, больные к юношескому возрасту становятся беспомощными, прикованными к постели. При «мягких» формах МПС II (вариант IIВ) умственное развитие, как правило, не страдает, однако возможно развитие гидроцефалии, эпилепсии, наблюдаются изменения психики. Для взрослых больных с МПС II типа характерен, так называемый, туннельный синдром карпальной области, при котором возникают постоянная боль и дискомфорт в запястьях, ослабление и онемение рук, особенно ладоней [16].

Клинические проявления при МПС II типа могут быть разделены посистемно. Симптомы, связанные с ЛОР-органами и дыхательной системой [13], обусловлены накоплением гликозаминогликанов в носоглотке и по ходу дыхательных путей, что клинически проявляется рецидивирующим и хроническим ринитом. Происходит также увеличение глоточных и небных миндалин, сужение трахеи и бронхов, утолщение голосовых связок и увеличение языка, что способствует обструкции верхних дыхательных путей. Голос становится хриплым, низким. Частым осложнением болезни является кондуктивная и нейросенсорная тугоухость. Кроме того, обструкция верхних дыхательных путей может сочетаться с рестриктивными заболеваниями легких, течение которых отягощают малые размеры грудной клетки и деформация скелета [9].

Сердечные проявления чаще связаны не только с аномальным накоплением дерматан и гепаран сульфата в сердце и кровеносных сосудах, но и возникают вторично, на фоне поражения легких и хронической гипоксии [6]. В связи с прогрессирующей дегенерацией клапанов сердца развиваются стеноз и/или недостаточность преимущественно митрального и аортального клапанов, но не исключается и вовлечение в патологический процесс всех клапанов. При ультразвуковом исследовании сердца у большинства больных определяется регургитация на различных клапанах.

Костно-суставные изменения многочисленны и разнообразны [10, 11, 16]. Нередко наблюдаются сгибательные контрактуры и тугоподвижность суставов конечностей, умеренная воронкообразная деформация грудной клетки, изменения таза. Возможно развитие кифоза, сколиоза, поясничного лордоза, характерна дисплазия тазобедренных суставов, с последующим развитием остеоартрита. В зависимости от скорости прогрессирования болезни отмечается нарушение роста. В первые годы жизни дети растут нормально, затем в возрасте 5 лет рост замедляется. После 9-10 лет рост становится ниже 3-ей перцентили. Поражения глаз при МПС II типа представлены дискретными поражениями роговицы, пигментацией сетчатки, возможно снижение зрения, отек диска зрительного нерва [3].

Кожа у больных, как правило, плотная, умеренно выражен гипертрихоз. В некоторых случаях наблюдаются узелковые изменения на коже конечностей и спины.

У больных с МПС II типа нередко диагностируют грыжи (пупочную, паховую), гепатоспленомегалию [10,11].

Типичный фенотип включает в себя: низкий рост, короткую шею, макроцефалию, скафоцефалию, лицевые дисморфии (увеличение лобных бугров, густые брови, короткий нос, толстые губы), макроглоссию, аномалии зубов, шумное дыхание, диспропорциональное телосложение (укороченное туловище, выступающий живот, лордоз поясничного отдела позвоночника), «когтистую кисть», сгибательные контрактуры тазобедренных, коленных, локтевых суставов, тугоподвижность мелких и крупных суставов.

Диагностика МПС II типа базируется на комплексе клинических, инструментальных и лабораторных данных. В основе лабораторной диагностики лежит определение уровня гликозаминогликанов в моче, который позволяет установить диагноз МПС, но без дифференцировки типа [1]. Точная идентификация типа МПС возможна при определении активности идуронат-2-сульфатазы в лейкоцитах крови, культуре фибробластов кожи, сыворотке крови. Проведение ДНК-анализа затруднено в связи с многочисленными мутациями в гене IDS, однако позволяет провести пренатальный скрининг, если точно известна патологическая мутация в семье. [1,7,10]. Генетическое консультирование дает возможность объяснить родителям риск рождения второго ребенка с МПС: если мать является носителем мутантного гена МПС II типа, то при каждой последующей беременности риск рождения больного мальчика составляет 50%, все родившиеся девочки будут здоровы, однако 50% из них будут являться носительницами патологического гена и смогут передать его последующим поколениям.

Дифференциальный диагноз необходимо проводить с другими лизосомными болезнями накопления со сходным фенотипом: МПС I, VI, VII типа, множественной сульфатазной недостаточностью, муколипидозами II и III типа и некоторыми другими [2,16].

Лечение предусматривает специфическую и симптоматическую терапию [5,12,14]. Специфическое лечение направлено на ликвидацию ферментативного дефицита IDS. Современный подход в этом направлении обеспечивают два метода: пересадка стволовых гемопоэтических клеток и заместительная ферментативная терапия (рекомбинантной человеческой идуронат-2-сульфатазой, препарат «Elaprase» в дозе 0,5 мг/кг еженедельно) [4,10].

Разрабатываются также методы генной терапии.

Прогноз. При быстром прогрессировании болезни с вовлечением ЦНС больные обычно погибают в возрасте 10-15 лет, при «мягких» формах МПС II типа – продолжительность жизни может составить 50 и более лет при соответствующем лечении. [2,15].

Приводим случай из клинической практики.



Под нашим наблюдением находился мальчик В., 3 года, который поступил в неврологическое отделение 3-ей детской клинической больницы г.Минска с диагнозом: последствия раннего органического поражения центральной нервной системы с целью уточнения диагноза, т.к. ребенку планировалось оперативное лечение аденоидов 3 степени под общей анестезией. Мама ребенка предъявляла жалобы на неуверенную походку у ребенка, деформацию и ограничение подвижности в коленных суставах, а также появившийся два месяца назад гипертрихоз на спине, плечах и руках.



При общем осмотре ребенка отмечалась макроцефалия, лицевые дисморфии: увеличенные лобные бугры, плоская переносица, коротка спинка носа, толстые губы, гиперплазия десен, макроглоссия (со слов мамы, более грубые черты лица стали заметны после 2-х лет жизни); короткая шея, со стороны позвоночника - кифосколиоз, поясничный гиперлордоз, бочкообразная грудная клетка, тугоподвижность и ограничение объема движений в плечевых, лучезапястных, локтевых, голеностопных, коленных суставах, контрактуры лучезапястных и голеностопных суставов; умеренно выраженный гипертрихоз на спине, конечностях. Обращали на себя внимание заложенность носа, шумное дыхание, обусловленные аденоидными вегетациями III степени. Живот увеличен в объеме. При пальпации выявлено увеличение печени (+5 см от реберной дуги по среднеключичной линии) и селезенки (+3 см). Отмечались пупочная грыжа и водянка яичка справа. Физическое развитие среднее дисгармоничное с избытком массы тела 6% (масса 17 кг, рост 98см).

Из анамнеза известно: ребенок от 2-ой беременности, вторых срочных родов. У матери во время беременности отмечался кольпит, эрозия шейки матки, анемия беременной с 27 недель. Угрозы прерывания беременности не отмечалось. Роды в сроке 37 недель, ягодичное предлежание. Ребенок родился с массой 2990 г, длиной тела 49 см, окружностью головы 33 см, окружностью груди 31 см. Закричал сразу, оценка по шкале Апгар 8/8. Состояние при рождении оценено как средней тяжести; отмечались признаки морфофункциональной незрелости. На 2-ой день жизни ребенок переведен в РНПЦ «Мать и дитя» с диагнозом: синдром церебрального возбуждения; ранняя неонатальная желтуха; ГЭР; водянка яичек; группа риска по развитию патологии ЦНС, внутриутробной инфекции, анемии. В республиканском центре было проведено УЗИ головного мозга (заключение: перивентрикулярный отек и незрелость), Эхо-КТ (заключение: открытое овальное окно – 4 мм., митральная регургитация 0-1 ст., без изменений створок клапана, незначительное расширение левого желудочка; тенденция к снижению сократительной способности миокарда левого желудочка.

Дополнительная хорда левого желудочка). Осмотрен ортопедом: умеренное ограничение разведения в тазобедренных суставах. Ребенок получил лечение: эскузан, милдронат, магне-В6. В динамике восстановился мышечный тонус и рефлекс. На 10-й день жизни ребенок был выписан домой под наблюдение участкового педиатра, невролога. Клинический диагноз при выписке из РНПЦ «Мать и дитя»: ОРИ: о.ринофарингит. Церебральная ишемия. Аддукторный синдром. Синдром дезадаптации сердечно-сосудистой системы. ФОО. ДХЛЖ. Водянка правого яичка.

В 2 месяца ребенок был осмотрен неврологом, проведено УЗИ головного мозга (патологии не выявлено); диагноз: синдром повышенной нервной возбудимости. Повторные осмотры невролога в 10 мес (диагноз: задержка моторного развития, восстановительный период) и в 2 года 7 месяцев (очаговой симптоматики не выявлено). В возрасте 5 месяцев осмотрен ортопедом, диагноз: дисплазия тазобедренных суставов. Назначена ортопедическая коррекция на 4 месяца – подушка Фрейка.

Физическое развитие ребенка на протяжении первого года жизни - выше среднего, гармоничное (в возрасте 1 год: вес 11 кг, рост 77 см.). Окружности головы и груди за первый год жизни увеличились на 12 см и составили в 1 год 47 и 48 см, соответственно. В дальнейшем окружности головы и груди не измерялись (по данным амбулаторной карты).

Моторное развитие: сидит самостоятельно с 9 месяцев, когда сняли ортопедическую подушку, ходит самостоятельно с 1 года 4 месяцев.

Разговаривает простыми предложениями с 2 лет. Из перенесенных заболеваний: в течение первых 2-лет жизни редкие ОРВИ, в 1 год - анемия 1 степени. На третьем году жизни у ребенка появилась заложенность носа, храп во время сна, по поводу чего он был осмотрен ЛОР-врачом (заключение: гипертрофия аденоидов 3 степени, дисфункция слуховых труб). Рекомендовано оперативное лечение.

Семейный анамнез. Возраст родителей при рождении ребенка 34 года, здоровы. Сестра 12 лет, здорова. Брак не кровнородственный. В семье наследственных заболеваний не отмечалось.

В неврологическом отделении было проведено следующее обследование.

Общий анализ крови, мочи без патологии.

Биохимический анализ крови: общий белок – 67,9 г/л, альбумины – 40 г/л, мочевины – 4,4 ммоль/л, креатинин – 44,2 мкмоль/л, билирубин общий – 13,2 мкмоль/л (прямой – 3,6 мкмоль/л, непрямой – 9,6 мкмоль/л), АЛТ – 31 Ед/л, АСТ – 50 Ед/л, щелочная фосфатаза – 329 Ед/л, кальций -2,3 ммоль/л, натрий -139 ммоль/л, хлориды -103 ммоль/л, калий – 4,5 ммоль/л, гликемия – 4,8 ммоль/л.

Исследования крови на маркеры гепатитов, вирус Эбштейн-Барра дали отрицательный результат.

УЗИ органов брюшной полости: УЗ-признаки реактивных изменений печени. Увеличение линейных размеров печени (правая доля КВР – 100 мм, ТПД – 94 мм), селезенки (91x29 мм). УЗ-признаки реактивных изменений желчного пузыря. Врожденные особенности желчного пузыря. Почки без структурной патологии.

ЭКГ: ритм синусовый, ускоренный. Отклонение ЭОС вправо. Умеренные изменения в миокарде.

Эхо-КГ: МАРС: ФОО, ДХЛЖ. Миксоматозное расширение створок митрального клапана с признаками недостаточности 1 степени. Проплапс трикуспидального клапана 1 степени с признаками недостаточности 1 степени с умеренным расширением правых отделов сердца. Регургитация на аорте 0-1 степени. Глобальная сократительная функция миокарда не нарушена.

ЭЭГ: признаки умеренных общемозговых изменений.

РКТ головного мозга: РКТ- признаки расширения боковых желудочков, переднего субарахноидального пространства. Перивентрикулярные кисты.

УЗИ щитовидной железы без патологии.

Рентгенография кисти: костный возраст - 2 года 2 месяца, отстает от паспортного возраста на 8 месяцев.

Консультирован специалистами. ЛОР-врач: гипертрофия аденоидов 3 степени.

Двусторонний экссудативный отит.

Осмотр окулиста: зрение предметное, движение глазных яблок в полном объеме. Девиации нет. Зрачки равновеликие, реакция на свет живая. Оптические среды прозрачны. Глазное дно при осмотре в проходящем свете нечеткое. Ход и калибр сосудов не изменен. Видимая периферия без очаговых образований. Диски зрительных нервов с серым оттенком, контуры ровные. Помутнение роговицы, хрусталика?

Осмотр логопеда: речевое развитие соответствует возрасту.

Неврологический статус: эмоционально лабилен. Черепные нервы: движения глазных яблок в полном объеме, легкая асимметрия носогубных складок, при глотании не поперхивается. Ограничены движения в суставах конечностей. Сила в конечностях достаточная. Тонус близок к физиологическому. СПР D=S.

Патологических знаков нет. Координаторные пробы выполняет четко.

Наличие комплекса специфических фенотипических проявлений позволило предположить и в последующем подтвердить при генетическом обследовании (повышенное количество гликозаминогликанов в моче, сниженная активность идуронат-2-сульфатазы в сыворотке крови) редкое наследственное заболевание - мукополисахаридоз II типа, или синдром Хантера.

Таким образом, представленный клинический случай имеет несомненный практический интерес как для врачей-педиатров, так и для генетиков. Для постановки диагноза данного редкого заболевания потребовалась тщательная оценка совокупности клинических симптомов, их постепенного начала и прогрессивного течения (изменения формы головы (макроцефалия), характерные черты лица (дисморфии), развитие костно-суставных деформаций, гипертрихоз, гепатоспленомегалия, пупочная грыжа, наличие нарушений клапанного аппарата сердца).

### **Литература**

1. Воскобоева, Е. Ю. ДНК-диагностика наследственных мукополисахаридозов / Е. Ю. Воскобоева // Мед. генетика. 2006. Т. 5, № 10. С. 33–37.
2. Семячкина, А. Н. Мукополисахаридозы у детей / А. Н. Семячкина [и др.] // Рос. вест. перинат. и педиатрии. 2007. № 4. С. 22–29.

3. Ashworth, J. L. The ocular features of the mucopolysaccharidoses / J. L. Asworth [et al.] // *Eye*. 2006. Vol. 20. P. 553–563.
4. Baehner, F. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany / F. Baehner [et al.] // *J Inherit Metab Dis*. 2005. Vol. 28. P. 1011–1017.
5. Clarke, L. A. Idursulfase for the treatment of mucopolysaccharidosis II / L. A. Clarke // *Expert Opin Pharmacother*. 2008. Vol. 9, № 2. P. 311–7.
6. Dangel, J. Cardiovascular changes in children with mucopolysaccharide storage diseases and related disorders: clinical and echocardiographic findings in 64 patients / J. Dangel // *Eur J Pediatr*. 1998. Vol. 157. P. 534–538.
7. Hopwood, J. J. Molecular basis of mucopolysaccharidosis type II: mutations in the iduronate-2-sulphatase gene / J. J. Hopwood [et al.] // *Hum Mutat*. 1993. Vol. 2, № 6. P. 435–42.
8. Isogai, K. Mutation analysis in the iduronate-2-sulphatase gene in 43 Japanese patients with mucopolysaccharidosis type II (Hunter disease) / K. Isogai [et al.] // *J Inherit Metab Dis*. 1998. Vol. 21, № 1. P. 60–70.
9. Kamin, W. Diagnosis and management of respiratory involvement in Hunter syndrome / W. Kamin // *Acta Paediatr Suppl*. 2008. Vol. 97, № 457. P. 57–60.
10. Martin, R. Recognition and diagnosis of mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome) / R. Martin [et al.] // *Pediatrics*. 2008. Vol. 121, № 2. P. 377–386.
11. Neufeld, E. F. The mucopolysaccharidoses / E. F. Neufeld, J. Muenzer / In: Scriver CR (ed.) *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. McGraw-Hill, New York, 2001. P.3421-3452.
12. Shire Human Genetic Therapies, Inc. Elaprase® product information. Cambridge, MA: Shire Human Genetic Therapies, Inc. October 2007.
13. Simmons, M. A. Otorhinolaryngological manifestations of the mucopolysaccharidoses / M. A. Simmons [et al.] // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2005. Vol. 69. P. 589–592.
14. Timms, K. M. 130 kb of DNA sequence reveals two new genes and a regional duplication distal to the human iduronate-2-sulfate sulfatase locus / K. M. Timms [et al.] // *Genome Res*. 1995. Vol. 5, № 1. P. 71–78.
15. Wraith, J. E. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy / J. E. Wraith [et al.] // *Eur J Pediatr*. 2008. Vol. 167, № 3. P. 267–77.
16. Young, I. D. A clinical and genetic study of Hunter's syndrome. Differences between the mild and severe forms / I. D. Young [et al.] // *J Med Genet*. 1982. Vol. 19, № 6. P. 408–411.