

УДК 616-018.2-056.5/7-053.2

©Т.М.Косовська, О.Я.Волошин\*, І.Б.Чорномидз

## МУКОПОЛІСАХАРИДОЗ ЯК РІДКІСНЕ ГЕНЕТИЧНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ В ПЕДІАТРИЧНІЙ ПРАКТИЦІ

*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім.І.Я.Горбачевського МОЗ України»  
КУТОР «Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня»\**

**МУКОПОЛІСАХАРИДОЗ ЯК РІДКІСНЕ ГЕНЕТИЧНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ В ПЕДІАТРИЧНІЙ ПРАКТИЦІ.** Мукополісахаридози - група метаболічних захворювань сполучної тканини, пов'язаних з порушенням обміну кислих глікозаміногліканів (GAG, мукополісахаридів), викликаних недостатністю лізосомних ферментів обміну глікозаміногліканів. Профілактика мукополісахаридозів - пренатальна діагностика, заснована на безпосередньому визначенні дефіциту ферменту в амніотичних клітинах.

**МУКОПОЛІСАХАРИДОЗ КАК РЕДКОЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ.** Мукополісахаридози - група метаболічних захворювань з'єднаної тканини, пов'язаних з порушенням обміну кислих глікозаміногліканів (GAG, мукополісахаридів), викликаних недостатністю лізосомних ферментів обміну глікозаміногліканів. Профілактика мукополісахаридозів - пренатальна діагностика, заснована на безпосередньому визначенні дефіциту ферменту в амніотичних клітинах.

**MUCOPOLYSACCHARIDES RARE GENETIC DISEASE IN PEDIATRIC PRACTICE.** Mucopolysaccharidoses - a group of metabolic diseases of the connective tissue associated with metabolic disorders of acid glycosaminoglycans (GAG, mucopolysaccharides) caused by deficiency of lysosomal enzymes exchange glycosaminoglycans. Prevention mucopolysaccharidoses - prenatal diagnosis based on direct determination of enzyme deficiency in amniotic cells.

**Ключові слова:** мукополісахаридоз, діти, пренатальна діагностика.

**Ключевые слова:** мукополісахаридозы, дети, пренатальная диагностика.

**Keywords:** mucopolysaccharidoses, children, prenatal diagnosis.

**ВСТУП.** Мукополісахаридози (МПС) (Mucopolysaccharidosis) - група спадкових (генетичних) хвороб накопичення сполучної тканини, обумовлених генетичним дефектом ферментного розщеплення вуглеводної частини молекули мукополісахаридів (глікозаміногліканів) трьох класів: гепаран, дерматан-і кератансульфатів і виникають внаслідок накопичення в тканинах (переважно в фібробластах і мезенхімальних клітинах) кислих глікозаміногліканів, тобто мукополісахаридів, (хондроїтинсульфат В і / або гепаранмоносульфат), що ведуть до неповноцінного розвитку сполучної тканини і протікають з ураженням нервової системи, очей, внутрішніх органів і опорно-рухового апарату [1, 2, 5].

Мукополісахариди є складними гетерогенними сполуками, що складаються з гексоз, аміноцукрів і уронових кислот. З них хондроїтин-сірчана і гіалуронової кислоти служать основними будівельними елементами сполучної тканини [3, 4, 5].

Основними клінічними проявами всіх мукополісахаридозів є: гіпертензивно-гідроцефальний синдром з великою головою (макроцефалія); грубі риси обличчя (широке перенісся, товсті ніздрі, губи, рідкі зуби); часті респіраторні захворювання (хронічна ринорея, отити); пахові і пупкові кили; гепатоспленомегалія; помутніння рогівки; затримка розвитку (психо-моторного, моторного); контрактири в суглобах; грубі функціональні порушення нервової системи; серцево-судинна недостатність; множинний дизостоз; екскреція мукополісахаридів з сечею; метакромне фарбування периферичних лейкоцитів і кісткового мозку.

Розрізняють декілька типів МПС: ІН – с. Гурлера, ІН-С – с. Гурлер-Шейє, ІS – с. Шейє, ІІ – с. Ханте-

ра, ІІІ – с. Санфіліппо, ІІІА – с. Санфіліппо А, ІІІВ – с. Санфіліппо В, ІІІС – с. Санфіліппо С, ШД – с. Санфіліппо Д, ІV – с. Моркіо, ІVА – с. Моркіо А, ІVВ – с. Моркіо В, ІVІ – с. Марото-Ламі, ІVІІ – с. Слая.

Мукополісахаридоз ІVІ типу (синдром Марото-Ламі) - аутосомно-рецесивне прогресуюче захворювання, обумовлене мутаціями в структурному гені лізосомної І-ацетилгалактозамін-4-сульфатази (арилсульфатази-В) з відкладенням в тканинах дерматансульфату. Ген арилсульфатази В - ARSB - розташований на довгому плечі хромосоми 5-5q11-q13. Синдром описаний в 1963 році Р. Maroteaux і М. Lamy. [2,7]. Захворювання зустрічається у всьому світі, середня частота захворювання в популяції становить 1 на 320 000 живих новонароджених.

Перші симптоми захворювання виникають у віці 2 років і добре проявляються до 6-8 років. Для синдрому характерно: типові відставання в рості, короткі тулуб і кінцівки, коротка шия, макроцефалія, напіввідкритий рот, тугорухливість великих і малих суглобів, симптоми множинного дизостозу, деформація грудної клітки, кистей по типу «когтистої лапи», гепатоспленомегалія, рідше ізольована спленомегалія, помутніння рогівки, порушення зору і слуху, можлива глухота, порушення структури емалі зубів, кістоїдне розширення зубних мішечків, аномалія прикусу, дефекти і гіперплазія десен. Інтелект нормальний. Серцево-судинна система: тяжка серцева недостатність внаслідок дилатаційної кардіоміопатії та ендокардіального фіброеластозу в період новонародженості і у дітей грудного віку. На аутопсії має місце гіпертрофія і дилатація лівого шлуночка, виражений ендокардіальний фіброеластоз при нормальній структурі кла-

## Педіатрія

панів. Електронна мікроскопія виявляє фібробласти з великим числом вакуолей в міокарді. У підлітків при менш важких випадках хвороби часто відзначається стеноз або недостатність мітрального і аортального клапанів. Перебіг вади посилюється дихальною недостатністю через обструкції верхніх дихальних шляхів. Морфологічно виявляється дилатація камер, бівентрикулярна гіпертрофія, а також потовщення ендокарда, мітрального і аортального клапанів, їх кальцифікація.

Діагноз можна поставити на підставі генеалогічного, клінічного, рентгенологічного та біохімічного досліджень (визначення типу мукополісахаридів, що виділяються з сечею), визначення специфічних ферментів в різних тканинах, наприклад, в культурі фібробластів шкіри. Лікування: замісна терапія синтетичним ензимом «Наглазим» і трансплантація стовбурових клітин.

Профілактика мукополісахаридозів-пренатальна діагностика, заснована на безпосередньому визначенні дефіциту ферменту в амніотичних клітинах. [6, 8].

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Дане дослідження проведено на випадку з практики.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** Софія, 5 років 10 місяців, поступила на стаціонарне лікування в пульмонологічне відділення КУТОР «Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня» зі скаргами на підвищення температури тіла до субфебрильних цифр, кашель, задишку.

З анамнезу захворювання: захворіла 7 днів до госпіталізації, коли підвищилась температура тіла до 37,3°C, з'явився кашель, задишка. Отримувала перорально зацеф, лораксон. У зв'язку з відсутністю позитивної динаміки, направлена на консультацію до пульмонолога.

З анамнезу життя відомо, що дівчинка від II довшої вагітності, II пологів. Народилась з масою тіла 3000 г, ріст 50 см, туге обвиття пуповиною навколо шії. Генетичний анамнез: батьки в родинному шлюбі (4 покоління). Вперше мати звернулася до лікаря у віці 1 рік 3 місяці із скаргами на затримку статистичних функцій. На момент огляду лікарем-генетиком виявлено відкрите велике тім'ячко, макроцефалію (окружність голови - 49 см), скароцефалію, окружність грудної клітки - 50 см, жорстке волосся, грубі риси обличчя, розгорнуту нижню апертуру грудної клітки, деформовані пальці стоп, мозкова частина черепа збільшена в розмірах, відставання в рості на 1 сигму. В результаті обстеження: проба Сулковича (+++), проба на мукополісахариди - (++++). Нейросонографія: ознаки комбінованої гідроцефалії. Вентрикулодилатація III ступеня.

Попередній діагноз: мукополісахаридоз I типу.

Захворювання мало прогресуючий перебіг із наростанням затримки у психомовному розвитку. Через 3 роки приєдналося зниження слуху, пупкова кіла.

Об'єктивно при госпіталізації: загальний стан дівчинки тяжкий за рахунок основного захворювання та ознак дихальної та серцево-судинної недостатності. Шкірні покриви бліді, виражений періорбітальний ціаноз. Макроцефалія, скароцефалію, грубі риси обличчя, жорстке волосся (рис. 1). В акті дихання приймає

участь допоміжна мускулатура. Над легеньми: укорочення перкуторного звуку в задньо-нижніх відділах і паравертебрально, жорстке дихання, вологі різнокаліберні і крепітуючі хрипи, ЧД-35 за хв. Межі серця розширені, діяльність аритмічна, тони ослаблені. Печінка +1,0 см, селезінка +2,0 см.



Рис.1. Дівчинка з мукополісахаридозом VI типу: грубі риси обличчя, макроцефалія.

Обстеження: ЕКГ: Синусова тахіаритмія. Вертикальна ЕВС. Перевантаження правого шлуночка. Ознаки гіпоксії.

Ехо-КС: Пролапс мітрального клапана I ступеня з помірною недостатністю. Пролапс аортального клапана з мінімальною регургітацією. Додаткова поперечна хорда в середній третині лівого шлуночка.

УЗД органів черевної порожнини: Печінка збільшена (права доля - 90 мм, ліва - 34 мм), контур рівний, структура дрібнозерниста, однорідна, ехогенність звичайна, жирова інфільтрація не виражена. Жовчний міхур: овальної форми, у розмірі 22x18 мм. Стінка 1,5 мм, не ущільнена, не потовщена, не містить конкрементів. Підшлункова залоза: збільшена, розміри 13x10x16 мм, контур рівний, чіткий, ехогенність звичайна, однорідна, дрібнозерниста. Селезінка збільшена, потовщена, ехогенність підсилена, структура однорідна, контур рівний. Селезінкова вена не розширена. Нирки: права: 67x26 мм, ліва: 68x27 мм, не збільшені, контур рівний, положення типові. Чашково-мисковий комплекс не розширений, не деформований, не подвоєний, не ущільнений, дрібні ехопозитивні включення.

Рентгенографія кистей та кульшових суглобів: кути скошених вертлюжних впадин D - 20°, S-26° (асиметрична вкладка). Кістки хвилясті, зони росту епіфізів ядерних кісток розволокненні. Деформація зон росту епіфізів променевої кісток. Остеогенез відповідає віку.

Рентгенографія ліктьових суглобів: порушення остеогенезу за рахунок основного захворювання.



Рис. 2. Зміни суглобів у дитини з синдромом Марото-Ламі

Консультація лор: аденоїдні вегетації III ступеня. Консультація офтальмолога: збіжна косокість, гіперметропія високого ступеня, помутніння рогівки обох очей. Консультація ортопеда: дисплазія правого кульшового суглоба, підвихів лівого стегна, плоско-вальгусні стопи, вальгусна деформація колінних суглобів (рис. 2, 3).

Для підтвердження діагнозу дитина обстежена в Національній дитячій спеціалізованій лікарні «ОХМАТ-ДИТ», центрі метаболічних захворювань.



Рис. 3. Деформація суглобів кисті по типу «когтистої лапи»

Таблиця 1. Дослідження активності лизосомальних ферментів у пацієнта

Фермент	Захворювання	Результат	Норма, ммоль/(год-кг) білка ммоль/Дгодл плазми, сыворотки*
α-ідуронідаза	МПС I	20	25-55
Ідуонатсульфатаза	МПС II		19-82 (161-268) *
Гепарансульфат сульфамідаза	МПС IIIA	0,63	0,46-1,1
α-глюкозамінідаза	МПС III Б	27	17-35*
Галактозамінсульфатсульфатаза	МПС 4 А		40-170
β-галактозидаза	МПС 4 Б		78-120
Арилсульфатаза Б	МПС 6	8,7	110-130
β-глюкуронідаза	МПС 7		270-450
Глюкозамінід-ацетилтрансфераза	МПС III С		16-34

Висновок: виявлено різке зниження активності арилсульфатази Б (табл. 1).

Основний діагноз: мукополісахаридоз VI тип (хвороба Марото-Ламі). Позагоспітальна двобічна пневмонія, змішаного генезу, гострий перебіг, ДН II ступеня.

**ВИСНОВКИ.** 1. Мукополісахаридоз - рідкісне захворювання, яке діагностується виключно за результатами дослідження активності лизосомальних ферментів.

2. Для попередження розвитку генетичних захворювань необхідно уникати кровноспоріднених шлюбів.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.** Актуальним при даній проблемі є пренатальна діагностика та проведення медико-генетичного консультування з метою вчасного виявлення спадкових захворювань у дітей і вирішення питання щодо народження дитини чи переривання вагітності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гинтер Е.К. Медицинская генетика: Учебник. – М. – 2003. – 448 с.  
 2. Бочков Н.П. Клиническая генетика. – М. – 2002. – 450 с.  
 3. Вахарловский В.Г., Романенко О.П., Горбунова В.Н. Генетика в практике педиатра. Руководство для врачей // СПб. – 2009. – 288 с.  
 4. Валивач М.Н., Бугембаева М.Д. Краткий справочник диагностических критериев для врачей. – МКБ-10. – 2003. – 180 с.  
 5. Козлова С.И., Демикова Н.С. Наследственные синд-

ромы и медико-генетическое консультирование // М. – 2007. – 448 с.  
 6. Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней / Под редакцией акад. РАМН, проф. Э.К. Айламазяна, чл. -корр. РАМН, проф. В.С. Баранова. – М. – 2007. – 416 с.  
 7. M.Fuller, D.Brooks atal. Prediction of neuropathology in mucopolysaccharidosis I patients // Molecular Genetics and Metabolism 84 (2005)18-247.  
 8. Elizabeth Braunlin Cardiac problems associated with the MPS syndromes // a USA National MPS Society booklet from www.mpssociety.org.

Отримано 13.02.14