

Прояви ендокринних та метаболічних розладів, особливо в дитячому віці, спонукають хворих та їхніх батьків звернутися до лікаря практично будь-якої спеціальності. Лише настороженість щодо найпоширеніших захворювань ендокринної системи та міжгалузева кооперація вузьких спеціалістів здатні забезпечити швидке виявлення та оптимальне лікування таких пацієнтів.



Г.О. Леженко

# Мукополісахаридоз I типу — рідкісна причина затримки росту в дітей

29 травня педіатри, ендокринологи та лікарі суміжних спеціальностей отримали можливість поглибити свої знання в області дитячої ендокринології, узявши участь у конференції «Сучасна дитяча ендокринологія», яка відбулася в уже звичному для більшості онлайн-форматі. Цей захід, добре відомий медичній спільноті, відбувається вже 12-й раз поспіль і залучає не лише вітчизняних, але й іноземних спікерів. Усі доповідачі акцентували увагу на практичних аспектах діагностики та лікування найбільш поширених ендокринних захворювань, базуючися на найновітніших рекомендаціях міжнародних спілок та результатах контрольованих клінічних досліджень. Темою однієї з доповідей, яку було представлено увазі учасників конференції завідувачем кафедри госпітальної педіатрії Запорізького державного медичного університету, доктором медичних наук, професором Геннадієм Олександровичем Леженко, став мукополісахаридоз (МПС) — рідкісне генетичне захворювання і часто недооцінювана причина затримки росту в дітей.

— Захворювання, які спостерігаються з частотою меншою ніж 1:2000, називають рідкісними або орфаними. На сьогодні описано приблизно 7 тис таких захворювань, з яких лише 5% піддаються лікуванню. Особливості перебігу орфанних захворювань (Krzysztof Borski et al., 2017):

- рання маніфестація — 75% починається в дитячому віці;
- 65% хворих мають тяжкий перебіг, що призводить до інвалідизації;
- 50% пацієнтів мають поганий прогноз для життя;
- 35% хворих помирають протягом першого року життя;
- кожен 5-й пацієнт має хронічний больовий синдром.

Багато лікарів не мають настороженості щодо виявлення рідкісних захворювань у своїх пацієнтів, оскільки вважають, що шанс зіткнутися у своїй практиці з такими пацієнтами мізерно малий. Однак вони помиляються. Згідно з результатами пренатального скринінгу рідкісних хвороб накопичення, їх частота вдвічі вища, ніж фактично діагностується (Therrell V.L. et al., 2015).

Одним із таких захворювань є МПС I типу, уперше описаний ще в 1919 році. Причиною захворювання є недостатність ферменту  $\alpha$ -L-ідуронідази (IDUA) і накопичення глікозаміногліканів (ГАГ) у тканинах. Захворювання виявляють із частотою 1:100 000, однак в окремій популяції «ірландських мандрівників» частота МПС набагато вища і складає 1:371, а частота носіїв мутантного гена — 1:10 (Meikle P.J. et al., 1999).

Як і інші хвороби накопичення, МПС I типу характеризується ураженням усіх органів та систем. Клінічно це проявляється:

- помутнінням рогівки;
- огрубінням рис обличчя;
- хронічним ринітом і отитами;

- збільшенням язика;
- патологією серцево-судинної системи;
- гепатоспленомегалією;
- пупковими та паховими грижами;
- патологією опорно-рухового апарату: вальгусною деформацією колінних суглобів, кіфозною деформацією хребта та розвитком горба, болями в суглобах та контрактурами, карпальним тунельним синдромом;
- обструкціями дихальних шляхів;
- мікросомією, гідроцефалією;
- хронічною діареєю.

Скарги, зумовлені цими проявами, змушують батьків звертатись і до сімейних лікарів та педіатрів, і до вузьких спеціалістів, тому лікарям із різних сфер медицини треба мати уявлення щодо симптомів і особливостей перебігу МПС.

Спектр клінічних проявів МПС залежить від фенотипу захворювання, основні характеристики яких описані в таблиці 1.

МПС I типу, варіанти Шее та Гурлер-Шее протікають доволі м'яко, а тому й запідозрити їх важче. Для кращого розуміння алгоритму виявлення цих пацієнтів слід розглянути клінічний випадок.

### Клінічний випадок

Батьки пацієнтки Ф., 1999 року народження, звернулися до педіатра (дівчинці на той момент було 4 роки) зі скаргами на незначну скутість суглобів кисті та зміну рис обличчя, відставання в рості. Об'єктивно виявлялися доволі неспецифічні симптоми: зріст 100 см (нижче 75 перцентіля), гепатоспленомегалія та помутніння рогівки. Пацієнтка була проконсультована ендокринологом, кардіоревматологом і генетиком.

### Результати інструментальних обстежень

Ехокардіографія: помірна мітральна недостатність із потовщеними клапанами й пролапсом переднього краю; помірне потовщення лівого передсердя і підвищений легеневи тиск.

Рентгенографія: ознаки множинного дизостозу — гіпоплазія кульшового суглобу, яйцеподібна форма поперекових тіл хребців, короткі й широкі п'ясні кістки.

На основі цих даних у пацієнтки був запідозрений МПС. Для підтвердження діагнозу визначили рівень глікозамінгліканів у сечі, який виявився підвищеним, після чого за допомогою ДНК-діагностики виявили гетерозиготну мутацію  $\alpha$ -L-ідуронідази W402X/L535F.

У результаті пацієнтці було встановлено діагноз: мукополісахаридоз I типу, Гурлер-Шее.

Описані в цьому клінічному випадку симптоми мали б змусити лікаря запідозрити різноманітний спектр ендокринних патологій, зокрема порушення, пов'язані з соматотропним гормоном, чи гіпотиреоз. Лише знання симптоматики може наштовхнути лікаря на думку про МПС I типу.

Маркерні симптоми МПС I типу, зі скаргами на які батьки хворої дитини найчастіше звертаються до лікаря (Colville G.A. et al., 1996):

1. Непропорційна затримка росту, яка починається з 2 років. При цьому рівень гормону росту залишається в нормі.

2. Грубі риси обличчя, а при тяжкому перебігу (Гурлер синдром) — прогресуючий лицьовий дисморфізм. Для таких дітей характерне густе жирне й ламке волосся, виступаючий вперед лоб, низько розташовані брови, гіпертелоризм, широкий, плоский, сидлоподібний ніс зі зміщеними вперед ніздрями, макроглюсія, прогнатизм та коротка шия.

3. Ураження очей, які проявляються у вигляді помутніння рогівки або мекорнеа, що постійно прогресують, призводять до світлобоязні та неконтрольованого зниження гостроти зору. Крім того, при інфільтрації глікозаміногліканами трабекул розвивається глаукома, а зорового нерва — дегенеративна ретинопатія та атрофія зорового нерва.

4. Порушення з боку дихальної системи, зумовлені звуженням дихальних шляхів унаслідок гіпертрофії слизової оболонки, кіфозом і зменшенням руховості грудної клітки та розвитком рестриктивних порушень через інфільтрацію інтерстиціальної тканини легень. Ці патогенні зміни зумовлюють гучне дихання, зміни голосу, обструкції, рецидивні інфекції, апное уві сні, що призводить до гіпоксії мозку та погіршення неврологічних симптомів. Саме респіраторні ускладнення є основною причиною смерті хворих на МПС I типу (Berger K.I. et al., 2013).

5. Ураження кісток та суглобів, які при синдромі Шее проявляються у вигляді кіфозу, сколіозу, рідше гіперлордозу, але менш виражених, ніж при Гурлер синдромі, дисплазії стегна (coxa valga) або западини та контрактури великих суглобів. Для пацієнтів також характерні деформації кінцівок: кистей — так звана «пташина лапа», пальців — так званий «спусковий гачок», колінного суглоба, стопи й великого пальця стопи за типом Genu valgum, pes varus, hallux valgus (Kimberly Morishita et al., 2011).

Зазвичай для встановлення діагнозу МПС I типу необхідна консультація кількох спеціалістів. Діагноз встановлюється на основі характерної клінічної картини, а інколи на визначенні рівня глікозамінгліканів у сечі, однак результати цього обстеження часто бувають хибно негативними.

Підтвердження діагнозу МПС I типу проводиться за допомогою ферментного аналізу активності IDUA в лейкоцитах, плазмі, сироватці або сухих плямах крові (Muenzer J. et al., 2009). Діагностика за методом сухої плями безкоштовно надається ТОВ «Санофі-Авентіс Україна». Для отримання карт для забору біоматеріалу достатньо звернутися до представників компанії Ярослава Загорюя (тел. 050-358-42-14) або Ігора Нагребецького (тел. 050-382-37-84).

Оптимальне лікування МПС I типу включає в себе як симптоматичні методи та лікарські засоби (видалення гриж, тонзилектомія, ортопедична хірургія), так і специфічну патогенетичну

Таблиця 1. Клінічні прояви різних фенотипів МПС I типу

Характеристика	Фенотипи		
	Гурлер	Гурлер-Шее	Шее
Середній вік виявлення	<1 року (0,2-7 років)	4 роки (0,2-36 років)	9 років (2-54 роки)
Когнітивні порушення	Явна затримка розумового розвитку з втратою набутих навичок	Відсутність / слабо виражена затримка, труднощі в навчанні	Когнітивних порушень немає
Очікувана тривалість життя	Середня 7,3 року (0,8-12,5 року)	Приблизно 20 років	Дорослий вік

Таблиця 2. Динаміка розвитку клінічних симптомів МПС I типу на фоні лікування препаратом Альдуразим®

Рік	2003	2004	2008	2010	2013	2014	2015
Брат	Відсутність клінічних ознак	Помутніння рогівки легкого ступеня	Відсутність клінічних ознак, за виключенням помутніння рогівки	Ураження серця легкого ступеня	Мінімальний множинний дизостоз	Тугорухливість суглобів легкого ступеня	
Сестра	<ul style="list-style-type: none"> <li>Грубі риси обличчя легкого ступеня</li> <li>Тугорухливість суглобів</li> <li>Товста шкіра</li> <li>Помутніння рогівки</li> <li>Гепатоспленомегалія</li> <li>Ураження серця</li> <li>Ознаки множинного дизостозу</li> </ul>	Нормалізація розмірів печінки та селезінки	<ul style="list-style-type: none"> <li>Персистуючі грубі риси обличчя легкого ступеня</li> <li>Тугорухливість суглобів</li> <li>Відсутність гепатоспленомегалії</li> <li>Менший ступінь потовщення шкіри</li> <li>Стабілізація помутніння рогівки, ураження серця, множинний дизостоз</li> </ul>				Нормалізація розмірів печінки та селезінки

терапію, яка полягає в ферментзамісній терапії (ФЗТ) та трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (de Ru M.H. et al., 2011).

Ключовим фактором, що впливає на прогноз та якість життя пацієнтів, є час виявлення захворювання, адже чим раніше це станеться, тим раніше почнеться замісна терапія, а отже – сформується менше незворотних ускладнень.

Метою ФЗТ є відновлення рівня ензиматичної активності, достатньої для гідролізу накопичених ГАГ і запобігання їх подальшому накопиченню. Пацієнтам призначають препарат ларонідазу (Альдуразим®), який був синтезований за допомогою технології рекомбінантної ДНК та вперше зареєстрований у світі у 2003 р. (Martins A.M. et al., 2009).

Для наочного розуміння того, наскільки раннє призначення препарату Альдуразим® може вплинути на якість життя пацієнтів, варто розглянути клінічний випадок МПС I типу в брата й сестри (описаної вище пацієнтки Ф.).

Брату й сестрі на сьогодні 13 і 17 років відповідно. Сестрі діагностували МПС I типу у віці 5 років, тоді вона мала класичні риси ослабленої форми хвороби. Після встановлення діагнозу сестрі її брату такий самий діагноз було встановлено невдовзі після народження. І брат, і сестра є носіями складних гетерозиготних IDUA (W402X і L535F)-мутацій. В обох дітей щороку проводили повні клінічні та біохімічні дослідження. У кожної дитини розпочали щотижневі інфузії ларонідази в дозі 0,5 мг/кг – у брата у віці 5 міс, у сестри – у 5 років. Інфузії виконували в лікарні з використанням імплантованих пристроїв венозного доступу; вони добре переносилися пацієнтами, без зареєстрованих побічних реакцій; крім того, було пропущено лише кілька інфузій. Хронологія спостережень та клінічні наслідки в пацієнтів відображені в таблиці 2.

Отже, застосування препарату Альдуразим® у віці до 1 року мінімізувало всі прояви захворювання та забезпечило

високу якість життя брата, у той час як початок терапії сестри у віці після 5 років хоч і зупинив подальше прогресування МПС I типу, але лише частково зміг вплинути на регресування сформованих симптомів.

У директиві ЕС UE/2000 сказано, що пацієнти, які страждають на рідкісні захворювання, мають таке ж право на ефективну терапію, як і пацієнти з більш поширеними патологіями. Саме тому лікування МПС I типу в нашій країні відбувається за державні кошти. Аби дати пацієнтам із МПС I типу шанс на нормальне, якісне життя, лікарям достатньо пам'ятати про це захворювання та якомога раніше проводити діагностику всіх підозрілих випадків.

**Література**

1. Krzysztof Borski. Characteristics of rare diseases. Режим доступу: <https://www.oatext.com/Characteristics-of-rare-diseases.php#gsc.tab=0>
2. Therrell B.L., Padiilla C.D., Loeber J.G. et al. Current status of newborn screening worldwide in 2015. Semin Perinatol. 2015;39(3):171-187. doi:10.1053/j.semperi.2015.03.002. Режим доступу: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25979780/>
3. Meikle P.J., Hopwood J.J., Clague A.E., Carey W.F. Prevalence of lysosomal storage disorders. JAMA. 1999;281(3):249-254. doi:10.1001/jama.281.3.249. Режим доступу: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9918480/>
4. Colville G.A., Bax M.A. Early presentation in the mucopolysaccharide disorders. Child Care Health Dev. 1996;22(1):31-36. Режим доступу: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8640962/>
5. Berger K.I., Fagundes S.C., Giugliani R., Hardy K.A., Lee K.S. et al. (2013). Respiratory and sleep disorders in mucopolysaccharidosis. Journal of inherited metabolic disease, 36(2), 201-210. Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3590419/>
6. Kimberly M., Ross E. Petty, Musculoskeletal manifestations of mucopolysaccharidoses, Rheumatology, Volume 50, Issue suppl\_5, 1 December 2011. P. 19-25. Режим доступу: [https://academic.oup.com/rheumatology/article/50/suppl\\_5/v19/1780256](https://academic.oup.com/rheumatology/article/50/suppl_5/v19/1780256)
7. Muenzer J., Wraith J.E., Clarke L.A. International Consensus Panel on Management and Treatment of Mucopolysaccharidosis I. Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. Pediatrics. 2009;123(1):19-29. doi:10.1542/peds.2008-0416. Режим доступу: [https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(09\)00675-1/fulltext](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(09)00675-1/fulltext)
8. de Ru M.H., Boelens J.J., Das A.M., Jones S.A., van der Lee J.H., Mahlaoui N. et al. (2011). Enzyme replacement therapy and/or hematopoietic stem cell transplantation at diagnosis in patients with mucopolysaccharidosis type I: results of a European consensus procedure. Orphanet journal of rare diseases, 6, 55. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-55>. Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3170181/>
9. Ana Maria Martins, Ana Paula Dualibi, Denise Norato et al. Guidelines for the Management of Mucopolysaccharidosis Type I. SUPPLEMENT VOLUME155, ISSUE4, SUPPLEMENT, S32-46, OCTOBER01, 2009. Режим доступу: [https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(09\)00675-1/fulltext#secid52039295e1370](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(09)00675-1/fulltext#secid52039295e1370)
10. Dornelles A.D., Artigas O., da Silva A.A., Ardila D. et al. (2017). Efficacy and safety of intravenous laronidase for mucopolysaccharidosis type I: A systematic review and meta-analysis. PLoS one, 12(8), e0184065. Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5578671/>
11. Jameson E., Jones S., Remington T. Enzyme replacement therapy with laronidase (Aldurazyme®) for treating mucopolysaccharidosis type I. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 6. Art. No.: CD009354. DOI: 10.1002/14651858.CD009354.pub5. Режим доступу: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009354.pub5/full>

Підготувала Ганна Кирпач



\* Лікарський засіб Альдуразим®, концентрат для розчину для інфузій, 100 Од/мл, № 1. Зареєстрований в Україні. Р.П. UA/8093/01/01. Наказ МОЗ від 03.08.2018 №1449, зміни внесені наказом МОЗ від 31.10.2019 №2205.

# Анкета читача

Заповніть анкету та надішліть за адресою:

**Медична газета «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2.**

**Вкажіть відомості, необхідні для отримання тематичного номера «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»**

Прізвище, ім'я, по батькові: .....

.....

Спеціальність, місце роботи: .....

.....

Індекс: .....

місто: .....

село: .....

район: ..... область: .....

вулиця: ..... будинок: .....

корпус: ..... квартира: .....

Телефон: дом. ....

роб. ....

моб. ....

E-mail: .....

\* Я добровільно надаю вказані в анкеті персональні дані ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя», даю згоду на їх використання для отримання від компанії (п'ять пов'язаних осіб, комерційних партнерів) видань, інформаційних матеріалів, рекламних пропозицій, а також на включення моїх персональних даних у базу даних компанії, необмежене в часі зберігання даних.

Підпис: \_\_\_\_\_

## Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

### Для нас важливо знати вашу думку!

**Чи сподобався вам тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»?**

.....

**Назвіть три найкращі матеріали номера.**

1. ....

2. ....

3. ....

**Які теми, на ваш погляд, варто розглянути у наступних номерах?**

.....

**Публікації яких авторів вас цікавлять?**

.....

**Чи маєте ви бажання стати автором статті для тематичного номера «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»?**

.....

**На яку тему?**

.....

**Чи є наше видання корисним для підвищення вашої кваліфікації?**

.....