

Альфа-маннозидоз у детей: анализ собственных наблюдений, возможности лечения

А.Н. Семячкина¹, Е.А. Николаева¹, Е.Ю. Воскобоева², М.А. Данцева¹, Е.Ю. Захарова²¹ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева»
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;²ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия

Alpha-mannosidosis in children: analysis of the observations and treatment options

A.N. Semyachkina¹, E.A. Nikolaeva¹, E.Yu. Voskoboeva², M.A. Dantseva¹, E.Yu. Zakharova²¹Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University,
Moscow, Russia;²Bochkov Medical and Genetic Research Center, Moscow, Russia

Статья посвящена редкому (орфанному) заболеванию из группы лизосомных болезней накопления — альфа-маннозидозу, связанному с накоплением маннозосодержащих олигосахаридов в тканях и клетках организма. Анализируются данные литературы и предложения Международной рабочей группы по диагностике альфа-маннозидоза. Представлены результаты обследования 15 больных с альфа-маннозидозом в возрасте от 1 года до 12 лет. Диагноз установлен на основании совокупности фенотипических признаков и крайне низкой активности лизосомального фермента альфа-маннозидазы в лимфоцитах периферической крови. У 14 пробандов проведена молекулярно-генетическая верификация диагноза. Установлено, что для всех наблюдавшихся нами больных был типичен гурлер-подобный фенотип, более легкий, чем при синдроме Гурлер. По тяжести заболевания дети были разделены на 2 группы: тяжелая (1 ребенок) и среднетяжелая (14 детей) формы. Болезнь имела прогрессирующее течение.

Разработанная и зарегистрированная в странах Европы ферментозаместительная терапия препаратом велманаза альфа (рекомбинантная альфа-маннозидаза человека), в России, к сожалению, пока не применяется из-за отсутствия регистрации. Ранняя диагностика и раннее начало заместительной ферментной терапии — наилучший способ максимально ограничить прогрессирование заболевания, а эффективное медико-генетическое консультирование способствует его профилактике.

Ключевые слова: дети, редкие (орфанные) болезни, лизосомные болезни накопления, альфа-маннозидоз, клинические проявления, ген *MAN2B1*, заместительная ферментная терапия, велманаза альфа.

Для цитирования: Семячкина А.Н., Николаева Е.А., Воскобоева Е.Ю., Данцева М.А., Захарова Е.Ю. Альфа-маннозидоз у детей: анализ собственных наблюдений, возможности лечения. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(3): 142–149. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-142-149

The article is devoted to a rare (orphan) disease from the group of lysosomal storage diseases — alpha-mannosidosis, associated with the accumulation of mannose-containing oligosaccharides in the tissues and cells of the body. The authors analyze the literature data and proposals of the International working group for the diagnosis of alpha-mannosidosis. The article presents the examination results of 15 patients with alpha-mannosidosis aged from 1 to 12 years. The diagnosis was based on the combination of phenotypic traits and extremely low activity of the lysosomal enzyme of alpha-mannosidase in peripheral blood lymphocytes. The molecular genetic verification of the diagnosis was performed in 14 probands. The authors found that all the patients under observation had a typical Hurler-like phenotype, lighter than patients with Hurler syndrome. The children were divided into 2 groups according to the severity of the disease: severe (1 child) and moderate (14 children) forms. The disease had a progressive course.

The enzyme replacement therapy with velmanase alpha (recombinant human alpha-mannosidase), developed and registered in the European countries, is not used in Russia due to the absence of registration. Early diagnosis and early start of enzyme replacement therapy is the best way to limit the progression of the disease, and effective genetic counseling helps to prevent it.

Key words: children, rare (orphan) diseases, lysosomal storage diseases, alpha-mannosidosis, clinical manifestations, *MAN2B1* gene, enzyme replacement therapy, velmanase alpha.

For citation: Semyachkina A.N., Nikolaeva E.A., Voskoboeva E.Yu., Dantseva M.A., Zakharova E.Yu. Alpha-mannosidosis in children: analysis of the observations and treatment options. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(3): 142–149 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-142-149

Большая группа лизосомных болезней накопления (более 50) привлекает внимание клиницистов в связи с наличием выраженного фенотипического

сходства отдельных заболеваний этой группы, затрудняющего постановку истинного диагноза, а также с разработкой и внедрением в практику патогенети-

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Семячкина Алла Николаевна — д.м.н., гл. науч. сотр. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-4026-3791
e-mail: asemyachkina@pedklin.ru

Николаева Екатерина Александровна — д.м.н., рук. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-7146-7220

Данцева Мария Александровна — врач педиатрического отделения врожденных и наследственных заболеваний Научно-исследовательского

клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Воскобоева Елена Юрьевна — к.м.н., вед. науч. сотр. лаборатории генетики наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова, ORCID: 0000-0002-1713-5118

Захарова Екатерина Юрьевна — д.м.н., зав. лабораторией генетики наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова, ORCID: 0000-0002-2503-2477 115478 Москва, ул. Москворечье, д. 1

ческого лечения генно-инженерными ферментозамещающими препаратами. Число нозологических форм, для которых разработан этот вид лечения, с каждым годом возрастает. Следует подчеркнуть, что замещающая ферментная терапия строго специфична и наиболее эффективна при раннем начале лечения, когда у пациентов еще не успело проявиться поражение ЦНС, характерное для большинства болезней этой группы. Врачи практического здравоохранения в настоящее время все успешнее выявляют такие относительно частые и тяжелые лизосомные болезни накопления, как, например, различные типы мукополисахаридозов. В то же время диагностика более редких форм этой группы заболеваний в большинстве стран продолжает осуществляться в поздние сроки, когда изменения ведущих органов и систем организма становятся необратимыми. Разработка для таких болезней генно-инженерных методов лечения делает подобную ситуацию недопустимой.

Альфа-маннозидоз обусловлен дефицитом лизосомального фермента альфа-маннозидазы, которую кодирует ген *MAN2B1*, локализованный на коротком плече хромосомы 19 — 19p13.13. В гене *MAN2B1* в различных странах мира идентифицировано более 150 мутаций, ассоциированных с альфа-маннозидозом [3]. При этом четкой связи между гено- и фенотипом установить не удалось [4]. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Формирование клинической симптоматики болезни связано с накоплением в тканях и клетках организма олигосахаридов, содержащих маннозу. Заболевание проявляется скелетными и лицевыми аномалиями, тугоухостью, снижением интеллекта и иммунодефицитом [5]. Клинические признаки, как правило, отсутствуют у новорожденных, но начинают проявляться уже в первые месяцы жизни ребенка и затем быстро прогрессируют.

Альфа-маннозидоз подразделяют на 3 клинических фенотипа: легкая, среднетяжелая и тяжелая формы болезни. Согласно данной классификации легким формам свойственна более поздняя манифестация и связанная с этим поздняя диагностика (как правило, после 10-летнего возраста), медленное прогрессирование клинических симптомов и более высокая (50 и более лет) продолжительность жизни. Диагностика среднетяжелых форм обычно осуществляется в дошкольном возрасте. Тяжелые формы заболевания могут заканчиваться внутриутробной гибелью плода или ранней детской смертностью вследствие прогрессирующего поражения ЦНС [1]. В ряде последних работ появились предложения рассматривать пробандов с альфа-маннозидозом как находящихся на определенном этапе прогрессирующего континуума клинической симптоматики [6].

Характерными симптомами альфа-маннозидоза большинство исследователей считают следующий комплекс проявлений: задержка психоречевого разви-

тия, нейросенсорная тугоухость, малые аномалии развития лицевого скелета (гурлер-подобный фенотип), короткая шея, вальгусная установка коленных суставов, артериальная гипотония, двигательные и координаторные нарушения, рецидивирующие инфекции, обусловленные иммунодефицитом, острые психозы, поражение органа зрения (косоглазие) [6]. Показатели физического развития детей обычно находятся в пределах нормы, но у ряда пациентов отмечают большую длину тела. На магнитно-резонансной томограмме головного мозга выявляют признаки задержки миелинизации и гидроцефалию [7].

Диагностика альфа-маннозидоза как в зарубежных странах, так и в России, состоит из последовательных этапов. Первый основывается на оценке фенотипических признаков пробанда, среди которых наиболее значим гурлер-подобный фенотип (более легкий, чем при синдроме Гурлера), включающий особенности лицевого скелета, короткую шею и длинные конечности. Отличием от синдрома Гурлера следует считать нормальные или даже высокие показатели физического развития ребенка, вальгусную установку коленных суставов, физиологическую амплитуду движений крупных и мелких суставов, отсутствие помутнения роговицы и, как правило, незначительную гепатоспленомегалию.

Следующий этап диагностики заболевания заключается в определении повышенного уровня маннозосодержащих олигосахаридов в моче и (реже) в сыворотке крови. Этот этап в настоящее время как в нашей стране, так и за рубежом выполняется не всегда, что связано с разработкой и внедрением в практику более доступного и информативного метода определения активности лизосомального фермента альфа-маннозидазы в сухих пятнах крови. При альфа-маннозидозе активность этого фермента достоверно снижается, что служит неоспоримым критерием для постановки диагноза.

Завершающий этап диагностики альфа-маннозидоза — выявление мутации в гене *MAN2B1*. Определение патогенной нуклеотидной замены в гене *MAN2B1* необходимо для окончательного подтверждения диагноза и проведения эффективного медико-генетического консультирования семьи пробанда.

Данные литературы свидетельствуют о поздней диагностике альфа-маннозидоза во всех странах мира, что, по мнению группы международных экспертов, обусловлено отсутствием признанного алгоритма для раннего выявления болезни. В связи с этим в декабре 2017 г. была создана международная рабочая группа в составе ученых из Франции, Польши, Дании, Италии, Испании и Германии [8]. В результате были сформулированы 2 предложения по алгоритму диагностики альфа-маннозидоза: для больных ≤ 10 лет и старше 10 лет (см. таблицу).

Как видно из представленной таблицы, значимость (ранги) симптомов различаются у больных двух

возрастных групп (младше 10 лет и старше 10 лет). Так, у пациентов младше 10 лет задержка речевого развития и тугоухость занимают два первых ранговых места, в то время как у лиц более старшего возраста наиболее весомым диагностическим признаком служит только тугоухость. Наряду с этим у больных старшей возрастной группы высокую диагностическую значимость имеют атаксия и психические расстройства, которые, по мнению экспертов, не обладают диагностической ценностью у больных младше 10 лет. В то же время такие признаки, как патология скелета и умственная отсталость почти равнозначны у пациентов двух возрастных групп.

Таким образом, международной рабочей группой разработаны диагностические алгоритмы и определены критерии диагностики альфа-маннозидоза у больных разного возраста. Основанием для предположения альфа-маннозидоза и назначения лабораторного обследования служит наличие у пациентов прежде всего следующих клинических признаков: тугоухость, задержка речевого развития у детей ≤ 10 лет, умственная отсталость, психические расстройства, прогрессирующие двигательные нарушения у детей старше 10 лет.

Обращает внимание, что такой важный признак, как повторные инфекции, согласно решению экспертов не имеет высокой диагностической ценности, так как встречается при всех болезнях накопления у пациентов с другими заболеваниями и поэтому не является характерным симптомом.

Были предприняты попытки внедрения способа лечения пациентов путем трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Пока не получены убедительные доказательства высокой эффективности и безопасности метода [9]. В то же время в специализированных центрах были достигнуты обнадеживающие результаты трансплантации [10].

В 2004 г. в эксперименте на животных моделях были продемонстрированы положительные результаты применения заместительной ферментной терапии альфа-маннозидоза. В январе 2018 г. после проведения клинических испытаний (двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование) Агентством европейской медицины (European Medicines Agency, EMA) для лечения больных альфа-маннозидозом был одобрен препарат заместительной ферментной терапии — велманаз альфа (ламзид) [9, 11]. Велманаз альфа — рекомбинантная альфа-маннозидаза человека, идентичная по последовательности аминокислот природному ферменту. После введения в организм препарат поступает в клетки, замещая эндогенный фермент и уменьшая количество накопленных олигосахаридов. Велманаз альфа предназначена для лечения детей и взрослых с легкой и среднетяжелой формами альфа-маннозидоза, вводится внутривенно, медленно (в соответствии с разработанной схемой) 1 раз

Таблица. Распределение симптомов по значимости (рангам) у больных с альфа-маннозидозом ≤ 10 и > 10 лет [8 (в модификации)]

Table. Distribution of symptoms by significance (ranks) in patients with alpha-mannosidosis ≤ 10 and > 10 years [8 (in modification)]

Симптом и/или признак	Ранг	
	≤ 10 лет	> 10 лет
Задержка речевого развития	1	—
Задержка психического развития	3	—
Психические расстройства	—	3
Умственная отсталость		5
Тугоухость	2	1
Двигательные нарушения/гипермобильность суставов/деформации скелета	4	4
Особенность черт лица	5	—
Инфекции	5	—
Легкая гепатоспленомегалия	6	—
Грыжи	7	—
Атаксия	—	2

Примечание. Наивысший ранг соответствует единице.

в неделю в дозе 1 мг на 1 кг массы тела. В работах, посвященных отдаленным (не менее 4 лет) результатам заместительной ферментной терапии, констатируется улучшение двигательной активности детей, состояния мелкой моторики, функциональных и биохимических параметров, а также иммунологических показателей [12, 13]

В России, по данным Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова, за истекшие 3 десятилетия ведущими медико-генетическими учреждениями страны суммарно накоплен опыт ведения более 50 больных с альфа-маннозидозом (в странах Европы эта цифра приближается к 60).

Цель исследования: анализ результатов клинического наблюдения за 15 детьми с альфа-маннозидозом, находившихся на обследовании в отделе клинической генетики НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева.

Характеристика детей и методы исследования

Возраст 15 больных альфа-маннозидозом колебался от 1 года до 12 лет; среди них было 9 мальчиков и 6 девочек, в том числе 2 пары сибсов (2 больных мальчика в одной семье и больные мальчик и девочка — в другой). В отделе клинической генетики НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева осуществлялось клиническое обследование пациентов с использованием клинических и обычных лабораторных методов.

В лаборатории генетики наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического науч-

ного центра им. академика Н.П. Бочкова выполнялись специализированные исследования: измерение активности лизосомального фермента альфа-маннозидазы в лейкоцитах периферической крови и молекулярно-генетический анализ гена *MAN2B1*.

Активность альфа-маннозидазы в гомогенате лейкоцитов определяли методом, описанным Л. Роенаги и соавт. [14]. Активность фермента альфа-маннозидазы в контрольной группе ($n=30$) составляла 88,3–205,5 нмоль/мг/ч; у пациентов с альфа-маннозидозом — от 0,1 до 12,3 нмоль/мг/ч.

Для осуществления ДНК-анализа геномную ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови пациентов с помощью набора реактивов DNA Prep100 (DIAtom™) по инструкции производителя. Скрининг на частую мутацию с.2248C>T (p.Arg750Trp) в гене *MAN2B1* проводили методом ПЦР*–ПДРФ**. После амплификации экзона 18 гена *MAN2B1* продукты амплификации обрабатывали с помощью фермента рестрикции MspI согласно инструкции производителя. У одного ребенка поиск нуклеотидных замен в гене *MAN2B1* был осуществлен с использованием панели «Заболевания соединительной ткани» с последующим применением метода прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру.

Результаты и обсуждение

У всех пациентов с альфа-маннозидозом были выявлены следующие характерные признаки болезни: задержка умственного и речевого развития, малые аномалии развития лицевого скелета (гурлер-подобный фенотип), короткая шея, вальгусная установка коленных суставов, нейро-сенсорная тугоухость II–III степени. Обращало внимание отсутствие тугоподвижности крупных и мелких суставов. У 10 детей отмечена умеренная гепатоспленомегалия, у 5 — высокие гармоничные показатели физического развития (у 10 детей массо-ростовые параметры соответствовали средним возрастным), 7 больных страдали частыми респираторными заболеваниями, у 2 наблюдалось косоглазие.

У одного ребенка (девочка в возрасте 1 года) была диагностирована тяжелая форма заболевания. Клиническая симптоматика отличалась очень ранней манифестацией: в 1 год у девочки уже сформировались тяжелый гурлер-подобный фенотип, грубая задержка психомоторного развития (плохо держала голову, не сидела, не опиралась на ноги, не произносила звуки), нарушение органа зрения (помутнение роговицы) и слуха (нейро-сенсорная тугоухость III–IV степени), гепато- и спленомегалия. Активность фермента альфа-маннозидазы в лимфоцитах периферической крови приближалась к нулевым значениям (0,1 нМ/мг/ч; в контроле 88,3–205,5 нМ/мг/ч). ДНК-диагностику, к сожалению, провести не удалось.

* Полимеразная цепная реакция.

** Полиморфизм длин рестрикционных фрагментов.

Ребенок умер в возрасте 14 мес от бронхолегочного заболевания.

У 14 детей болезнь носила среднетяжелый характер, о чем свидетельствовали сроки появления (3, 5 и 7 лет) основных клинических симптомов (формирование гурлер-подобного фенотипа, скелетных изменений, задержки психо-речевого развития, снижение слуха) и их относительно легкие проявления. У всех больных была сформирована фразовая речь, чаще короткими предложениями. Они были доступны общению, понимали и выполняли команды и, как правило, легко и охотно вступали в контакт. Ни у одного из наблюдавшихся детей не было замечено нарушения походки, психических расстройств, а активность лизосомального фермента альфа-маннозидазы была выше, чем у ребенка с тяжелой формой заболевания, и составляла от 5,2 до 12,3 нМ/мг/ч.

У 14 пациентов с альфа-маннозидом был проведен скрининг на частую мутацию с.2248C>T (p.Arg750Trp) в экзоне 18 гена *MAN2B1*. У 11 больных данная мутация была обнаружена в гомозиготном состоянии, у 2 — в гетерозиготном. Только 1 ребенок был носителем другой нуклеотидной замены (с.1182T>G, p.Ser394Arg) в экзоне 9 гена *MAN2B1* в гомозиготном состоянии. Полученные нами результаты молекулярно-генетических исследований соответствуют данным литературы, согласно которым точковая мутация с.2248C>T (p.Arg750Trp) составляет 27% патологических аллелей среди европейских пациентов с альфа-маннозидозом [15]. Из 14 молекулярно-генетически обследованных российских больных 13 имели русское происхождение и являлись носителями частой мутации с.2248C>T (p.Arg750Trp), преимущественно в гомозиготном состоянии (11 из 13 больных). Ребенок 4 лет с мутацией с.1182T>G (p.Ser394Arg) в гомозиготном состоянии в экзоне 9 был аварцем, выходцем из Республики Дагестан. Родители мальчика состояли в кровном родстве.

Длительное катамнестическое наблюдение было осуществлено за двумя больными этой группы. У первой пациентки (женщина 24 лет) с 19-летнего возраста была выявлена атаксия; по поводу острых психозов, не поддающихся коррекции в домашних условиях, она была дважды госпитализирована в психиатрическую больницу. У второго пациента (мужчина 27 лет) нарушения походки, утомляемость, частые падения появились с 18 лет, вскоре из-за невозможности самостоятельной ходьбы ему пришлось воспользоваться инвалидной коляской. Родители этого пациента обратили внимание на изменение характера сына: появились раздражительность, быстрая смена настроения и приступы агрессии.

Таким образом, наблюдение за больными с альфа-маннозидозом демонстрирует прогрессивное течение болезни, что, на наш взгляд, свидетельствует о правильном предложении исследователей рассматривать

пробандов с альфа-маннозидозом как находящихся на определенном этапе прогрессирующего континуума симптомов [6]. Несомненно, требуются дальнейший углубленный анализ и интерпретации результатов молекулярно-генетического исследования.

В качестве иллюстрации приводим краткую выписку из истории болезни девочки с семейным случаем альфа-маннозидоза.

Клиническое наблюдение. Девочка Д., 11,5 года, находится под наблюдением с 3 лет 4 мес, когда нами впервые на основании клинико-биохимических и молекулярно-генетических данных был установлен диагноз альфа-маннозидоза. При первом поступлении в клинику родители предъявляли жалобы на задержку психо-речевого развития девочки, снижение слуха, быструю утомляемость и частые головные боли.

При анализе родословной установлено, что брак не родственник, оба родителя курящие, страдают гипертонической болезнью. К моменту рождения ребенка матери девочки 35 лет; отцу — 44 года. Ребенок от четвертой беременности, вторых родов. Первая беременность закончилась рождением сына, которому в настоящее время 27 лет. Со слов матери, у него имеются такие же, как у сестры, признаки болезни: снижение интеллекта и слуха, нарушение походки, быстрая смена настроения, иногда переходящая в агрессию. С возрастом больного его состояние постепенно ухудшалось из-за нарастающих симптомов слабости и атаксии, ограничивалась возможность его самостоятельного передвижения, в связи с чем он с 17 лет стал пользоваться инвалидной коляской и в настоящее время имеет инвалидность II группы. Биохимическое и молекулярно-генетическое обследование больному не проводилось.

Вторая и третья беременности у женщины закончились медицинскими абортми. Четвертая — настоящая, протекала на фоне фетоплацентарной недостаточности, отрицательного резус-фактора (антитела не определяли). Роды срочные, в головном предлежании. Масса тела ребенка при рождении 2860 г, длина тела 51 см. Оценка по шкале Апгар 8–9 баллов. Выписана домой на 4-е сутки с диагнозом: задержка внутриутробного развития по гипотрофическому типу. Раннее моторное развитие соответствовало возрасту: голову стала держать с 2 мес, сидеть с 7 мес, ходить с 12 мес, первые слова произносить с 10 мес. Зубы появились в 6 мес. Однако задержка в нервно-психическом развитии ребенка стала проявляться очень рано: уже с 1-го месяца девочка состояла на учете у невропатолога по поводу перинатальной энцефалопатии, синдрома пирамидной недостаточности. После 1 года длительно сохранялась неуверенная походка; в речи появлялось мало новых слов. С 1 года 7 мес наблюдалась логопедом по поводу задержки речевого развития.

С 3 лет 2 мес стала впервые жаловаться на головные боли, локализованные в области лба, чаще

по утрам (ребенок плакал, держась руками за голову). При осмотре в связи с этим офтальмологом у девочки констатированы ангиопатия сетчатки и застой дисков зрительных нервов обоих глаз. Была назначена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, по результатам которой диагностированы аномалия Арнольда–Киари, вторичный краниосиностоз. Причина формирования клинического симптомокомплекса у ребенка для врачей оставалась неясной и для уточнения диагноза девочка была направлена в отделение клинической генетики НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева.

При осмотре в генетическом стационаре в возрасте 3 лет 4 мес показатели физического развития ребенка были средними, гармоничными. Внешний вид девочки соответствовал легкой форме гурлер-подобного фенотипа (см. рисунок, а): гипертелоризм глаз, запавшее переносье, полные губы, короткая шея, вальгусная установка коленных суставов, что в сочетании с тугоухостью и задержкой психоречевого развития свойственно редкой форме лизосомной болезни накопления — альфа-маннозидозу. Биохимический и молекулярно-генетический анализы крови, выполненные в лаборатории Медико-генетического научного центра, подтвердили правильность нашего предположения. Активность фермента альфа-маннозидазы в лимфоцитах периферической крови составляла 11,7 нМ/мг/ч (при норме 88,3–205,5 нМ/мг/ч); в экзоне 18 гена *MAN2B1* выявлена нуклеотидная замена — с.2248C>T (p.Arg750Trp) в гомозиготном состоянии. Таким образом, был установлен диагноз альфа-маннозидоза.

При обследовании ребенка осуществлялась дифференциальная диагностика с фенотипически сходными заболеваниями. Наличие гурлер-подобного фенотипа, задержка психоречевого развития и нейросенсорная тугоухость II степени обуславливали необходимость исключения других лизосомных болезней накопления в первую очередь различных типов мукополисахаридозов. Нормальные показатели почечной экскреции гликозаминогликанов и физиологические значения активности лизосомных гидролаз в сухих пятнах крови, избирательно сниженных при соответствующих типах мукополисахаридозов, дали основание отвергнуть указанные заболевания.

Гурлер-подобный фенотип, снижение интеллекта и тугоухость типичны также для другой группы болезней накопления — муколипидозов II и III типов. Отсутствие у девочки характерных для муколипидозов крайне высоких значений ряда лизосомных гидролаз в плазме и сухих пятнах крови исключали и эту патологию у пробанда.

После курса комплексной терапии ребенок был выписан домой с подробными рекомендациями специалистов по дальнейшему ведению. В возрасте 8 лет девочка получила оперативное лечение по поводу

аномалии Арнольда—Киари. Инфекционными заболеваниями болела редко.

Очередное обследование ребенка в стационаре проведено в возрасте 11,5 лет, предъявлялись жалобы на повышенную утомляемость, боли в нижних конечностях при физической нагрузке, нарушение слуха и головные боли. Состояние девочки расценивалось как среднетяжелое по основному заболеванию. Показатели физического развития были дисгармоничными: масса тела выше средних значений (38,5 кг) и соответствовала 75–90-му перцентилю; длина тела была средней — 142,5 см (50–75-й перцентиль).

Обращали внимание следующие фенотипические особенности ребенка (см. рисунок, б): брахицефалическая форма черепа, плоское лицо, эпикант, маленький вздернутый нос, редкие брови с неравномерным ростом, полные губы, короткая шея, сколиоз грудно-поясничного отдела позвоночника I степени, длинные конечности, вальгусная установка коленных суставов, плоско-вальгусная установка стоп. Определялась нейросенсорная тугоухость II–III степени (коррекция слуховыми аппаратами). Интеллект умеренно снижен; речь фразовая, короткими предложениями.

Обследование сердца с помощью функциональных методов выявило умеренную синусовую аритмию. По данным эхокардиографии обнаружены дисфункция митрального клапана, умеренная дилатация левого желудочка. При ультразвуковом сканировании органов брюшной полости и почек отмечено умерен-

ное увеличение размеров печени и селезенки, наличие мелкого кальцината в паренхиме левой почки.

По данным МРТ головного мозга обнаружены утолщение костей свода черепа по всей поверхности до 14 мм; отсутствие формирования основной и лобной пазух и дифференцировки черепных швов; наличие мелких ликворных кист диаметром менее 5 мм в базальных ганглиях и теменной доле справа; перивентрикулярные участки повышения МР-сигнала у передних и задних рогов боковых желудочков, вероятно, гипоксически-ишемического характера; опущение миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие на 8 мм ниже линии Чемберлена (аномалия Арнольда—Киари); сужение субарахноидального пространства по конвекситальной поверхности (признаки краниостеноза). В результате рентгенологического исследования костной системы выявлено отставание костного возраста от паспортного на 2 года.

Окулистом была диагностирована гиперметропия слабой степени обоих глаз. Осмотр сурдолога подтвердил наличие двусторонней нейросенсорной тугоухости II степени.

Клинические анализы крови свидетельствовали о небольшой железодефицитной анемии (гемоглобин 100 г/л, при норме 115–160 г/л). В клинических анализах мочи отклонений от нормы не обнаружено. При биохимическом исследовании установлено небольшое снижение уровня сывороточного железа — 3,3 мкмоль/л (норма 6,6–28,3 мкмоль/л), тенден-



Рисунок. Девочка с альфа-маннозидозом в возрасте 3,5 года (а) и 11,5 года (б).

На публикацию фото получено согласие матери ребенка.

Figure. A girl with alpha-mannosidosis at the age of 3.5 years (a) and 11.5 years (b).

To publish a photo the consent of the child's mother was obtained.

цияк гипогаммаглобулинемии (17,2 г/л, при норме 17–38 г/л); повышение активности паратормона до 204 пг/мл (при норме 16,0–62,0 пг/мл) и щелочной фосфатазы (405 МЕ/л, при норме 51–332 МЕ/л) в сыворотке крови. В биохимическом анализе мочи зарегистрировано повышение индекса фосфор/креатинин до 3,5 (при норме до 3,2). Повышение данного индекса и выявление кальцината в паренхиме левой почки позволило нефрологу диагностировать у ребенка I стадию хронической болезни почек. По мнению специалиста, это поражение почек носит вторичный характер и обусловлено основным заболеванием — альфа-маннозидозом.

В клинике девочка получала медикаментозные препараты, направленные на улучшение сердечно-сосудистой деятельности, опорно-двигательного аппарата, желудочно-кишечного тракта, ЦНС и органов слуха. Выдано заключение консилиума о необходимости получения по жизненным показаниям патогенетической заместительной ферментной терапии препаратом велманаз альфа, который в настоящее время применяется в Европе и готовится к регистрации в Российской Федерации.

Семье проведено медико-генетическое консультирование. Для подтверждения наличия альфа-маннозидоза у брата девочки запланировано его молекулярно-генетическое обследование.

Заключение

Таким образом, как показал опыт наблюдения за больными детьми с альфа-маннозидозом в нашей клинике и данные зарубежных клиницистов, так-

тика ведения пациентов должна включать возможное купирование клинических симптомов болезни, профилактику ее осложнений и способствовать улучшению качества жизни пациентов. Для предупреждения осложнений, обусловленных иммунодефицитом, рекомендовано проведение обязательной плановой вакцинации против детских и сезонных вирусных инфекций. Для больных старше 18 лет актуальными становятся использование инвалидных кресел, проведение ортопедических вмешательств и шунтирования при наличии гидроцефалии, а также наблюдение психиатров и психоневрологов. Для всех пациентов крайне важны образовательные мероприятия, раннее развитие адекватных социальных навыков, занятия с логопедом, обучение языку глухонемых при тяжелой тугоухости.

К сожалению, в отсутствие патогенетической терапии прогноз для больных остается неблагоприятным: на протяжении десятилетий происходит неуклонное прогрессирование когнитивных, нейромышечных и скелетных нарушений, приковывающих большинство пациентов к инвалидному креслу. При этом продолжительность их жизни остается достаточно высокой, как правило, более 50 лет.

В настоящее время отсутствие регистрации ферментозаместительного препарата велманаз альфа в Российской Федерации существенно затрудняет возможность его своевременного использования в нашей стране, в то время как ранняя диагностика и патогенетическое лечение — оптимальный способ для предупреждения или обеспечения минимального прогрессирования симптомов заболевания.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Malm D., Nilsson O. Alpha-mannosidosis. *Orphanet J Rare Dis* 2008; 3: 21. DOI: 10.1186/1750-1172-3-21
2. Menendez-Sainz C., Gonzalez-Quevedo A., Gonzalez-Garcia S., Pena-Sanchez M., Giugliani R. High proportion of mannosidosis and fucosidosis among lysosomal storage diseases in Cuba. *Genet Mol Res* 2012; 11(3): 2352–2359. DOI: 10.4238/2012.August.13.9
3. HGMD® Professional, 2015. <https://www.portal.biobase-international.com/hgmd/pro/gene.php?gene=MAN2B1>.
4. Borgwardt L., Stensland H.M., Olsen K.J., Wibrand F., Klenow H.B., Beck M. et al. Alpha-mannosidosis: correlation between phenotype, genotype and mutant MAN2B1 subcellular localization. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10: 70. DOI: 10.1186/s13023-015-0286-x
5. Borgwardt L., Lund A.M., Dali C.I. Alpha-mannosidosis — a review of genetic, clinical findings and options of treatment. *Pediatr Endocrinol Rev* 2014; 12(Suppl. 1): 185–191.
6. Beck M., Olsen K.J., Wraith J.E., Zeman J., Michalski J.C., Saftig P. et al. Natural history of alpha mannosidosis a longitudinal study. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 88. DOI: 10.1186/1750-1172-8-88
7. Borgwardt L., Danielsen E.R., Thomsen C., Mansson J.E., Taouatas N., Thuesen A.M. et al. Alpha-mannosidosis: characterization of CNS pathology and correlation between CNS pathology and cognitive function. *Clin Genet* 2016; 89 (2016) 489–494. DOI: 10.1111/cge.12642
8. Guffon N., Tylki-Szymanska A., Borgwardt L., Lund A.M., Gil-Campos M., Parini R., Hennermann J.B. Recognition of Alpha-Mannosidosis in Paediatric and Adult Patients: Presentation of a Diagnostic Algorithm From an International Working Group. *Mol Genet Metab* 2019; 126(4) 470–474. DOI: 10.1016/j.ymgme.2019.01.024
9. Ceccarini M.R., Codini M., Conte C., Patria F., Cataldi S., Bertelli M. et al. Alpha-Mannosidosis: Therapeutic Strategies. *Int J Mol Sci* 2018; 19(5): 1500. DOI: 10.3390/ijms19051500
10. Mynarek M., Tolar J., Albert M.H., Escobar M.L., Boelens J.J., Cowan M.J. et al. Allogeneic hematopoietic SCT for alpha-mannosidosis: an analysis of 17 patients. *Bone Marrow Transplant* 2012; 47(3): 352–359. DOI: 10.1038/bmt.2011.99
11. Borgwardt L., Guffon N., Amraoui Y., Dali C.I., De Meirleir L., Gil-Campos M. et al. Efficacy and safety of Velmanase alfa in the treatment of patients with alpha-mannosidosis: results from the core and extension phase analysis of a phase III multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *J Inher Metab Dis* 2018; 41(6): 1215–1223. DOI: 10.1007/s10545-018-0185-0
12. Lund A.M., Borgwardt L., Cattaneo F., Ardigo D., Geraci S., Gil-Campos M. et al. Comprehensive long-term efficacy and safety of recombinant human alpha-mannosidase (velmanase alfa) treatment in patients with alpha-mannosidosis. *J Inher*

- Metab Dis 2018; 41(6): 1225–1233. DOI: 10.1007/s10545-018-0175-2
13. Phillips D., Hennemann J.B., Tylki-Szymanska A., Borgwardt L., Gil-Campos M., Guffon N. et al. Use of the Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency (BOT-2) to Assess Efficacy of Velmanase Alfa as Enzyme Therapy for Alpha-Mannosidosis. Mol Genet Metab Rep 2020; 23: 100586. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2020.100586
14. Poenaru L., Girard S., Thepot F., Madelenat P., Huraux-Rendu C., Vinet M.-C., Dreyfus J.-C. Antenatal diagnosis in three pregnancies at risk for mannosidosis. Clin Genet 1979; 16: 428–432.
15. Malm D., Nilssen O. Alpha-Mannosidosis. In: M.P. Adam, H.H. Ardinger, R.A. Pagon, S.E. Wallace, L.J.H. Bean, K. Stephens, A. Amemiya (eds). GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020 [updated 2020 May 18]. <https://rarediseases.org/rare-diseases/alpha-mannosidosis/>

Поступила: 25.02.20

Received on: 2020.02.25

Источник финансирования:

Исследование проведено в рамках финансирования Госзадания «Анализ клинико-генетического полиморфизма инвалидирующих моногенных заболеваний у детей для прогнозирования их течения и определения молекулярных мишеней для оптимизации лечения» АААА-А18-118051790107-2

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Source of financing:

The study was carried out within the framework of state Funding «Analysis of clinical and genetic polymorphism of disabled monogenic diseases in children to predict their course and identify molecular targets for optimizing treatment» АААА-А18-118051790107-2

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest, which should be reported.