

УДК 616-053.3-056.7-007.2

## МУКОЛИПИДОЗ КАК ПРИЧИНА ВЫРАЖЕННОЙ НИЗКОРОСЛОСТИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

А.В. Солнцева, ассистент, к.м.н.; А.В. Сукало, профессор,  
д.м.н.; Н.В. Румянцева, вед. науч. сотр., к.м.н.; Н.Б. Гусина,  
вед. науч. сотр., к.б.н.; О.Б. Князькина, зав. отд.

1-я кафедра детских болезней

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,  
ГУ РНПЦ «Мать и дитя», 2 ДКБ г. Минска

*Генетические нарушения - одна из частых причин низкорослости у детей раннего возраста. В нашем сообществе представлено описание редкого наследственного заболевания – муколипидоза II типа (I-cell disease) у мальчика (1 год 10 месяцев).*

**Ключевые слова:** муколипидоз, наследственные метаболические болезни, низкорослость, дети.

*Genetic disturbance is one of the most frequent causes of short stature in young children. This article presents a case of rare hereditary metabolic disease – mucopolipidosis in a boy (1 year 10 months).*

**Key words:** mucopolipidosis, genetically determined metabolic disease, short stature, children.

Низкорослость - распространенная медицинская проблема, связанная с нарушением социальной адаптации большой группы детей. По результатам проведенных антропометрических исследований в детской популяции частота встречаемости задержки роста различного генеза составляет 2- 3% [1].

Среди причин выраженной низкорослости у детей существенное место занимают генетические нарушения, в том числе врожденные дефекты метаболизма [1]. К редким, генетически обусловленным нарушениям веществ, проявляющихся прогрессирующим отставанием роста ребенка, относится муколипидоз II типа (I-cell disease), в основе которого лежит нарушение процессинга лизосомных ферментов на стадии формирования маннозно-6-фосфатных маркеров. Эти маркеры необходимы для «узнавания» лизосомных ферментов рецептором на поверхности первичной лизосомы. Как результат, ферменты выбрасываются из клеток во внеклеточную жидкость. В фибробластах кожи в результате дефицита лизосомных ферментов образуются крупные включения – вакуоли, вследствие чего болезнь и получила название “I-cell disease” – “болезнь клеточных включений” [4, 5].

Фенотип муколипидозов (типы II и III) достаточно характерен, что позволяет установить клинический диагноз и организовать лабораторное генетическое обследование пораженного ребенка в раннем возрасте (на первом-втором году жизни) [3, 4]. Заболевание характеризуется прогрессирующим течением, клиническая картина муколипидоза с возрастом становится все более определенной. Лабораторная диагностика муколипидозов требует специального исследования - определяется активность группы лизосомных ферментов в сыворотке и в фибробластах (в отличие от лабораторной детекции сходных по клиническим прояв-

лениям мукополисахаридозов, которая проводится в рамках селективного скрининга) [2, 4].

Муколипидоз II типа имеет типичную клиническую картину со следующими критериями: манифестация заболевания на первом году жизни (реже – сразу с рождения), характерные грубые черты лица, аномалии скелета, нарушения сердечно-сосудистой системы [1].

Ввиду редкой встречаемости и сложностей диагностики данного заболевания в клинической практике приводим наше наблюдение.

Семья С. обратилась к детскому эндокринологу с жалобами на отставание ребенка, 1 год 10 месяцев, в росте после первого года жизни. Ребенок от 1-ой нормально протекавшей доношенной беременности, 1-х срочных родов. Масса тела при рождении 3000 г, рост 49 см, оценка по шкале Апгар 8/8 баллов. Родители здоровы, возраст 24 и 25 лет. Эндокринологический и генетический анамнезы не отягощены. Брак не родственник. Родители отмечали частые респираторные заболевания ребенка. В возрасте 9 месяцев мальчик был обследован в Республиканском медико-генетическом центре в связи с задержкой психомоторного развития: кариотип 46XY (N), проведенный селективный скрининг не выявил наследственных нарушений обмена веществ (группа мукополисахаридозов была исключена). Повторно ребенок был консультирован генетиком в возрасте 1 года 8 месяцев, диагноз: врожденные особенности развития, задержка психомоторного развития. Больной с первых дней жизни наблюдался неврологом по поводу последствий раннего органического поражения центральной нервной системы с тетрапарезом, задержки психомоторного развития. В 1 год 1 месяц был обследован кардиологом с установлением диагноза: недостаточность митрального клапана 2 степени, H<sub>0-1</sub>. В возрасте 9 месяцев больной проопери-

рован по поводу правосторонней пахово-мошоночной грыжи.

При осмотре в возрасте 1 года 10 месяцев отмечалась задержка психомоторного и речевого развития – ребенок самостоятельно не сидит, не ходит, произносит отдельные слова. Выражена низкорослость (рост 74 см, -5у-отклонений от генетического роста), диспропорциональное телосложение за счет укорочения размеров туловища, индекс массы тела 18,1 кг/м<sup>2</sup> (90 перцентиль для данного возраста и пола). При оценке данных соматограммы было установлено резкое снижение скорости роста больного после первого года жизни (0-12 месяцев жизни скорость роста составила 24 см/год, 13–22 месяцев жизни – 1 см). Кожа грубая, утолщена, сухая, бледная, на щеках наблюдались остаточные явления экссудативно-катарального диатеза. Выявлены характерные лицевые стигмы: опухшие веки, слабо выраженный экзофтальм, сглаженные надбровные дуги, полные щеки, гиперплазия десен, увеличение языка и губ, аномальный рельеф ушных раковин. Зубов – 11, обычных размеров, очередность прорезывания не нарушена. Отмечены скелетные изменения: короткая шея; короткая килевидная грудная клетка; ограничение подвижности в плечевых, запястных, тазобедренных суставах; тораколумбальный кифоз; аномалии позиций пальцев кистей; широкие и короткие кисти, тугоподвижность в межфаланговых суставах (камптодактилия). Щитовидная железа не пальпировалась, клинически эутиреоз. Половое развитие соответствовало 1-ой стадии по Таннеру (яички в мошонке 1/1 мл, эластичные). Тоны сердца ритмичные, ЧСС 120 в минуту, систолический шум на верхушке и V-точке. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, гепатомегалия (+2 см). Физиологические отклонения в норме.

При лабораторном исследовании общих анализов крови и мочи значимых отклонений от возрастной нормы не было зарегистрировано. Базальная гликемия 4,4 (3,5-5,5) ммоль/л. Гормональный статус не изменен: Т<sub>4своб</sub> – 13,35 (9,2-23,9) пмоль/л, Т<sub>3своб</sub> – 3,37 (2,2-5,0) пмоль/л, ТТГ – 3,44 (0,5-4,64) мкЕ/мл, титр антител к ТРО – 2,8 (до 40) ед, кортизол – 504,1 (171-536) нмоль/л, инсулиноподобный фактор роста-1 – 60 (28-128) мкг/л.

На рентгенограмме левой кисти и запястья в возрасте 1 год 10 месяцев выявлено укорочение и бочкообразное расширение костей ногтевых, средних и основных фаланг, заострение пястных костей в проксимальных отделах. Умеренный остеопороз. Неоднородность ядер окостенения, деформированность дистальных отделов костей предплечья (метафизы волнообразны, расстояния между метафизами лучевой и локтевой костей 5 мм). Зоны роста открыты. Костный возраст по методу Pyle и Greulich соответствовал 1 году и 6 месяцам.

По данным УЗИ, передне-задний размер правой доли печени был равен 71 мм, выступал из-под ребра на 23 мм, эхогенность обычная. Особен-

ности: визуализировались единичные уплотнения стенок сосудов системы воротной вены. Селезенка обычной формы, размеры 70x41 мм, эхогенность обычная. Размеры поджелудочной железы, желчного пузыря и почек, щитовидной железы соответствовали возрастной норме, эхоскопически без патологии.

ЭхоКГ: недостаточность митрального клапана 2-ой степени с признаками объемной перегрузки левого предсердия; дисплазия полости левого желудочка, снижение сократительной способности миокарда. Расширение устья аорты, нарушение функции клапанов аорты.

МРТ головного мозга: при исследовании патологических очагов изменений не выявлено. Срединные структуры не смещены. Боковые желудочки S=D-12 мм, 3-ий и 4-ый не расширены. Субарахноидальное пространство умеренно расширено, хиазма не изменена. Заключение: МР-признаки расширения боковых желудочков и субарахноидальных пространств.

В связи с исключением эндокринопатий (дефицита гормона роста, нарушения тиреоидного статуса), объемного процесса головного мозга, а также наличием типичных стигм дисморфогенеза, характерных для болезней накопления группы мукополисахаридозов/муколипидозов, больной был направлен на медико-генетическую консультацию в РНПЦ "Мать и дитя" для уточнения диагноза. При лабораторном исследовании активностей лизосомных ферментов в сыворотке установлено повышение уровня в-глюкуронидазы 4585,0 (180-350) нмоль/час/мл, арилсульфатазы А 1098,0 (5,9-22) нмоль/час/мл, общей в-гексозаминидазы 21312,0 (500-2500) нмоль/час/мл, б-маннозидазы 4238,0 (8-64) нмоль/час/мл, в-маннозидазы 3036,0 (85-390) нмоль/час/мл, в-галактозидаза 17,6 (6-36) нмоль/час/мл. На основании данных клинического и лабораторного генетического обследования у ребенка был диагностирован врожденный дефект метаболизма: муколипидоз II типа, I-cell disease. В настоящее время больной получает симптоматическое лечение.

Данное клиническое наблюдение указывает на необходимость обязательного исключения генетических нарушений, в т.ч. заболеваний обменного характера, в качестве возможной причины выраженной низкорослости у детей раннего возраста.

#### Литература

1. Козлова С.И., Семанова Е., Демикова Н.С., Блиникова О.Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. – Ленинград, 1987. – 318 с.
2. Ленц В. Медицинская генетика (пер. с нем.) – М.: Медицина, 1984. – 447 с.
3. Buyse Mary Louise. The Birth defects Encyclopedia. – U.S.A.: The Center for Birth Defects Information Services, Inc, 1990 P.1157-1158
4. Charles R. Scriver et al. «I-Cell Disease and Pseudo-Hurler Polydystrophy: Disorders of Lysosomal Enzyme Phosphorylation and Localization» //The Metabolic and Molecular bases of inherited disease. - 7th ed.- 1995.- Vol. 2.- P. 2495-2504 (cons. ed. J. B. Stanbury, J. B. Wynggarden, D. S. Fredrickson).
5. Gusina N., Tsukerman G. I-sell disease and its variants in Belarus/ / ESGLD Workshop, 1997, Bad Deutsch-Altenburg, P.35