

СИНДРОМ ГЕПАТОМЕГАЛІЇ ПРИ МУКОПОЛІСАХАРИДОЗІ І ТИПУ У ДІТЕЙ УКРАЇНИ: ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОЇ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Самоненко Н. В.^{B, C, D}, Охотнікова О. М.^{A, E, F}, Горovenко Н. Г.^{A, F}

A – концепція та дизайн дослідження, B – збір даних, C – аналіз та інтерпретація даних, D – написання статті, E – редагування статті, F – остаточне затвердження статті

Пошта для листування: Natalisam@gmail.com

Резюме. Стаття присвячена актуальному питанню в педіатрії - синдрому гепатомегалії при рідкісній патології обміну речовин – мукополісахаридозі І типу.

Мета. Вивчити можливості ранньої діагностики синдрому гепатомегалії як одного з найважливіших клінічних проявів мукополісахаридозів І типу та визначити ранні діагностичні критерії перебігу захворювання.

Матеріали та методи. Ретроспективне клінічне дослідження 24 дітей з мукополісахаридозом І типу, які були діагностовані в Україні за 17 років (з 2004 по 2021 рік). Пацієнтам проводилось повне комплексне обстеження проявів захворювання та проводилось визначення активності ферменту α -L-ідуронідази в лізосомах лейкоцитів за допомогою біохімічного методу, дослідження рівня екскреції глікозаміногліканів із сечею.

Результати. Проаналізовано клінічну симптоматику та результати обстеження у 24 дітей з діагностованим мукополісахаридозом І типу в Україні. Проведене комплексне обстеження виявило значну частоту синдрому гепатомегалії серед хворих даного дослідження, поєднання його з іншою клінічною симптоматикою. Синдром гепатомегалії серед дітей було виявлено у 79 %, що поєднувалось з іншою клінічною симптоматикою мукополісахаридозу, але ніколи не слугувало причиною первинного обстеження пацієнта та ключовим симптомом. Найчастіше гепатомегалія спостерігалась в симптомокомплексі з контрактурами і тугорухливістю суглобів, викривленням хребта, ураженням клапанного апарату серця та пупковими кілами. На відміну від раніше описаних досліджень синдром гепатомегалії лише у 20 % поєднувався зі спленомегалією. Проведені біохімічні дослідження не виявили порушень функції печінки. А також був виявлений прямий взаємозв'язок між ступенем гепатомегалії та виразністю виділення глікозаміногліканів.

Висновки. Синдром збільшення печінки при багатьох захворюваннях дитячого віку, включаючи орфанні метаболічні захворювання, залишається недооціненим діагностичним критерієм. Виявлення синдрому гепатомегалії може спрямувати діагностичний пошук лікаря-практика на виключення спадкових порушень обміну речовин, в тому числі і мукополісахаридозів. Раннє виявлення у дітей такого складного і тяжкого захворювання, як мукополісахаридоз І типу, дозволить вчасно розпочинати лікування та запобігати інвалідизації та ранній смерті.

Ключові слова: Мукополісахаридоз, синдром гепатомегалії, глікозаміноглікани, Гурлер, Гурлер-Шайє, Шайє

Для цитування: Самоненко НВ, Охотнікова ОМ, Горovenко НГ. СИНДРОМ ГЕПАТОМЕГАЛІЇ ПРИ МУКОПОЛІСАХАРИДОЗІ І ТИПУ У ДІТЕЙ УКРАЇНИ: ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОЇ ХАРАКТЕРИСТИКИ. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2021;8:79–88. DOI: 10.26565/2617-409X-2021-8-08.

Інформація про авторів

Самоненко Наталія В'ячеславівна, аспірант кафедри педіатрії №1 Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ, Україна, Адреса: вул. Дорогожицька, 9, Київ, Україна 04112
e-mail: natalisam@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-6927-3301>

Охотнікова Олена Миколаївна, д. мед. наук, проф., зав. кафедри педіатрії № 1 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Адреса: вул. Дорогожицька, 9, Київ, Україна 04112
e-mail: eokhotnikova17@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-2498-0560>

Горovenко Наталія Григорівна, д. мед. н., член-кореспондент НАМН України, проф., зав. кафедри медичної та лабораторної генетики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Адреса: вул. Дорогожицька, 9, Київ, Україна 04112
e-mail: medgene2010@ukr.net
<https://orcid.org/0000-0003-4227-7166>

Вступ

Синдром збільшення розмірів печінки (гепатомегалія) в дитячому віці

спостерігається доволі часто і є одним із симптомів як гострих, так і хронічних хвороб. Він є неспецифічною ознакою і може представляти безпосередньо захворювання

самої печінки, а також бути наслідком якогось генералізованого процесу [1]. Описано п'ять механізмів розвитку гепатомегалії, а саме: запалення (наприклад, вірусні гепатити), порушення накопичення (зокрема, хвороба Вільсона), інфільтрація (кістозні хвороби печінки), судинні захворювання (наприклад, тромбоз печінкової вени, серцева недостатність), обструкції жовчних ходів (зокрема біліарна атрезія, тощо) [2].

Однією з багатьох причин гепатомегалії є спадкові порушення обміну речовин. Тривалий час хибна думка щодо рідкості та відсутності терапії залишала цю групу захворювань поза належної уваги практичних лікарів щодо прицільної діагностики.

Вроджені порушення обміну речовин, як правило, викликані частковою або повною втратою функції одного з ферментів, кофактора або допоміжного білка і характеризуються цілою низкою клінічних проявів, які призводять до прогресуючої мультисистемної хвороби [2]. До цієї групи захворювань належать хвороби накопичення (хвороба Гоше, мукополісахаридози, маннозидози, хвороба Німана-Піка, недостатність кислоти ліпази), порушення обміну вуглеводів (глікогенози, галактоземія), інші типи порушення обміну речовин (дефіцит α 1-антитрипсину, хвороба Вільсона-Коновалова, гемохроматоз). Класичні прояви багатьох з цих захворювань можуть бути відомі для практичних лікарів, але неспецифічність або моносимптомність можуть стати наріжним каменем в діагностиці даних патологічних станів.

Безпосередньо гепатомегалія може бути першим та єдиним симптомом протягом тривалого часу, а може поєднуватися з іншими симптомами (дисморфсиндром, затримка або регрес розвитку), які в свою чергу можуть бути незначними або зовсім не вираженими (наприклад втрата апетиту, втрата маси тіла, млявість) а можуть бути пов'язаними з порушенням функції печінки (жовтяниця, асцит) [1-2].

Мукополісахаридози (МПС) - це велика група лізосомних хвороб накопичення, причиною яких є недостатність лізосомних ферментів, яка в свою чергу призводить до збільшення кількості глікозаміногліканів (ГАГ). Безпосередньо ГАГи представляють

собою велику групу лінійних полісахаридів, або за іншою назвою мукополісахаридів, які є структурним компонентом сполучної тканини. За хімічною будовою їх розподіляють на гіалуронову кислоту, гепарансульфат, хондроїтинсульфат, дерматансульфат і кератансульфат. Різні типи ГАГів розрізняються за фізико-хімічними властивостями та розташовуються в різних тканинах. Кожен ГАГ відіграє свою фізіологічну роль та експресується у специфічних тканинах [3]. Так хондроїтинсульфат зустрічається переважно в кістковій та хрящовій тканинах, дерматансульфат наявний у шкірі, хрящах, сухожилках, кровоносних судинах та клапанах серця, кератансульфат міститься в рогівці ока, кістках, хрящовій тканині, а гепарансульфат є компонентом мембран нервових клітин та тканин мозку.

На сьогодні відомо 11 типів дефіцитів лізосомних ферментів, що беруть участь в деградації ГАГів, та виділяють 7 типів МПС. [4-7]. Розвиток МПС I типу спричиняється дефіцитом ферменту α -L-ідуронідази (IDUA) [7-8]. В середньому поширеність МПС I в світі складає від 0,69 до 3,8 на 100 000 живонароджених дітей [7-8]. За даними раніше проведених та опублікованих досліджень в Україні рівень цього показника складає 0,18 на 100000 живонароджених дітей, що значно нижче світового рівня [9]. МПС I успадковується за аутосомно-рецесивним типом, і на сьогодні описано вже більше 100 різних мутацій гену IDUA [10]. Основним матеріалом накопичення при МПС служать ГАГи. Зниження або відсутності активності α -L-ідуронідази призводить до акумуляції специфічних ГАГів, а саме гепарану та дерматан-сульфату в різних клітинах, тканинах і органах, що має наслідком розвиток найрізноманітніших клінічних проявів, починаючи від ураження ЦНС та закінчуючи мультиорганими ураженнями [4-7].

За фенотипом згідно прийнятої класифікації МПС I типу поділяють на три окремі типи:

- МПС II (синдром Гурлера з тяжким фенотипом)
- МПС II/III (синдром Гурлера-Шайє з проміжним фенотипом)
- МПС III (синдром Шайє з ослабленим фенотипом).

МПС I типу Гурлер дебютує у дітей в ранньому віці, швидко прогресує з ураженням ЦНС та за відсутності лікування призводить до ранньої смерті зазвичай протягом перших двох десятиріч.

Тип Гурлер-Шайє МПС I перебігає набагато повільніше. У таких дітей до процесу не залучається ЦНС, і вони можуть мати помірні симптоми і нормальну тривалість життя.

У пацієнтів з МПС I типу Шайє захворювання перебігає дуже повільно і без залучення ЦНС. Тривалість їх життя є нормальною [10-11].

Частими ознаками МПС I типу є грубі риси обличчя, гепатоспленомегалія, тугорухливість та контрактури суглобів, деформація хребта (кіфоз, сколіоз, лістез), ураження серця і помутніння рогівки з абсолютно різними ступенями тяжкості. Відомо, що МПС перебігає з поступовим залученням всіх органів і систем і може супроводжуватися формуванням прогресуючої когнітивної недостатності або її не розвивати в залежності від типу захворювання [12].

Основними клінічними проявами МПС I типу є:

1. Лицьовий дизморфізм. При МПС I типу Гурлер він найбільше виражений та майже непомітний при МПС I типі Шайє. Проявляється виступаючим вперед лобом, низько розташованими бровами, гіпертелоризмом (збільшення відстані між внутрішніми кутами очей), широким пласким сидлоподібним носом, макрогловією, прогнатизмом (виступаючі риси обличчя), густим та жорстким волоссям, короткою шиєю.

2. Затримка зросту

3. Ураження очей у вигляді помутніння рогівки, гіперметропічного астигматизму, кератиту, глаукоми, дегенеративної ретинопатії та атрофії зорового нерва.

4. Порушення з боку дихальної системи як наслідок деформації трахеї та бронхів і накопичення ГАГів в слизовій оболонці дихальних шляхів, що проявляється гучним шумним диханням, зміненним до грубого голосом, епізодами бронхообструктивного синдрому, нічними апное.

5. Часті аденоїдити, середні отити, погіршення слуху, такі як кондуктивна та нейросенсорна туговухість

6. Органомегалія (гепатомегалія і спленомегалія), пахвинні, пахові кили та кили білої лінії живота, гастроінтестинальні прояви (діарейний синдром, періодичне блювання).

7. Ураження серця: формування вад клапанного апарату чи гіпертрофічної кардіоміопатії.

8. Ураження кісток (кіфоз, сколіоз, лістез) і суглобів (дисплазія кульшових суглобів, тугорухливість або контрактури великих суглобів і суглобів кисті) [13].

Діагностика МПС I типу включає в себе проведення дослідження екскреції ГАГів з їхнім фракціонуванням, визначення активності ензиму (лізосомного ферменту α -L-ідуронідази) в лейкоцитах та проведення молекулярного дослідження.

В наш час рання діагностика МПС залишається невирішеною проблемою переважно через те, що фенотипово пацієнти з народження не мають клінічних проявів. Отже, у більшості дітей МПС тривалий час залишається не діагностованим до тих пір, поки коли почнеться клінічна маніфестація захворювання [14]. З часом майже всі пацієнти формують значні тяжкі та інвалідизуючі прояви хвороби. Тому якщо вчасно не розпочати лікування, ці пацієнти помирають протягом перших років життя (тяжкі варіанти МПС I типу) або через декілька десятиліть [15-16]. Розвиток сучасних технологій дозволив впровадити ефективні методи патогенетичної терапії. На сьогодні у пацієнтів з МПС I типу застосовується ферментозамісна терапія (ФЗТ) або трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК). Результати досліджень показали, що такі методи лікування дозволяють уповільнити прогресування хвороби [11,16].

Мета

Вивчити можливості ранньої діагностики синдрому гепатомегалії як одного з найважливіших клінічних проявів МПС I типу та визначити ранні діагностичні критерії перебігу захворювання.

Матеріали та методи дослідження

Ретроспективне клінічне дослідження 24 дітей з МПС I типу, які були діагностовані в Україні за 17 років (з 2004 по 2021 рік). Дослідження проводилося на підставі аналізу первинної медичної документації в Центрі

орфанних захворювань Національної дитячої спеціалізованої лікарні (НДСЛ) «ОХМАТДИТ». Результати дослідження дозволили визначити частоту синдрому гепатомегалії в структурі основних проявів захворювання порівняно з іншими клінічними проявами МПС, в тому числі спленомегалії, та оцінити збільшення розмірів печінки в якості клініко-інструментального маркера хвороби.

Пацієнтам з МПС I типу проводилось повне комплексне обстеження, включаючи анамнез, клінічне обстеження, а також дослідження печінки за допомогою ультразвукової діагностики, еластометрії, оцінки функціонального стану печінки (протеїнограма, коагуляційний потенціал, холестерин та ліпидограма) за традиційними методами, визначення наявності спленомегалії в поєднанні із синдромом збільшення печінки.

Всім пацієнтам проводилось визначення активності ферменту α -L-ідуронідази в лізосомах лейкоцитів за допомогою біохімічного методу, дослідження рівня екскреції ГАГів із сечею та повне ДНК обстеження гену IDUA методом автоматичного секвенування за Сенгером [18].

Для статистики використовувались стандартні методи описової статистики за допомогою пакета прикладних програм Statistica 7.0 та MS Excel.

Результати та їх обговорення

В дослідженні взяло участь 24 пацієнта (12 дівчаток та 12 хлопчиків), в яких був підтверджений діагноз МПС I типу в генетичній лабораторії НДСЛ «ОХМАТДИТ» впродовж 17 років (з 2004 по 2021 рік). Для підтвердження діагнозу використовувалось визначення активності α -L-ідуронідази в лейкоцитах, та повний аналіз гену IDUA.

За фенотипом захворювання 11 дітей (45,8 %) мали тяжку форму захворювання МПС I типу Гурлер, у 2 пацієнтів (8,3 %) відзначено проміжний фенотип МПС I типу Гурлер-Шайє та в 11 хворих (41,6 %) – МПС I тип Шайє.

Середній вік діагностики пацієнтів з МПС I типу склав 5 років (Медіана 3р.1міс \pm 4р.10міс.) Наймолодшому пацієнту на момент діагностики було 8 місяців, а найстаршому – 15 років. Середній вік інтервалу між першим симптомом та моментом встановлення діагнозу склав 3 роки 6 міс. Найбільший інтервал був у пацієнта з МПС I типом Шайє – 11 років 6 міс., а найменший у МПС I типа Гурлер-Шайє – 3 міс. (табл. 1)

Слід зауважити, що тяжкий фенотип МПС I типа Гурлера діагностувався раніше за типи Шайє чи Гурлер-Шайє, що не суперечить світовим даним із загального реєстру пацієнтів з МПС I.

Таблиця 1. Вік пацієнтів з мукополісахаридозом I типу на момент встановлення діагнозу

Table 1. Age of patients with mucopolysaccharidosis type I at the time of diagnosis

Тип	Кількість	Вік на момент встановлення діагнозу (роки, місяці)			Інтервал від часу появи першого симптому до встановлення діагнозу (роки, місяці)		
		Середній	Мін	Макс	Середній	Мін	Макс
Гурлер	11	1 р 10 м	8 м	4 р 8 м	1 р 5 м	4 м	4 р 6 м
Шайє	11	9 р 4 м	2 р 9 м	15 р	5 р 11 м	0	11 р 6 м
Гурлер-Шайє	2	2 р 1 м	9 м	3 р 5 м	2 р 7 м	3 м	3 р 2 м
Загальна	24	5 р	8 м	15 р	3 р 6 м	1 м	11 р 6 м

Примітка: n – кількість, мін – мінімальний вік прояву, макс - максимальний вік прояву

Notes: n – number, min – minimum age of manifestation, max - maximum age of manifestation, y – years, m - months

Першим симптомом у дітей з МПС I типу найчастіше була тугорухливість суглобів (37,5 %), гідроцефалія (12,5 %), дисплазія кульшових суглобів (8 %), затримка психомовного розвитку (8 %), деформація хребта (8

%), отити або синусити (8 %), пупкова та пахова киля (4 %).

Серед пацієнтів з діагностованим МПС I типу синдром гепатомегалії було виявлено у 79 % (n = 19). Із них 5 хворих (21 %) мали виражене збільшення печінки - на 3-5 см від

норми, у 14 пацієнтів (58 %) печінка була збільшена до 2-х см, а 5 дітей (21 %) взагалі не мали синдрому гепатомегалії. При цьому важливо зауважити, що у двох сибсів із синдромом Шайє синдром гепатомегалії імовірно не встиг розвинути через початок фермент-замісної терапії.

Серед усіх пацієнтів України з доведеним МПС I типу будь-якого фенотипу синдром спленомегалії був виявлений лише у 20 % (n = 5) дітей. Спленомегалія в жодній дитини не проявлялась як окремих симптом, а була наявна лише в поєднанні зі збільшенням печінки. У той же час у більшості пацієнтів гепатомегалія була постійним симптомом, але

Таблиця 2. Синдромокомплекс гепатомегалії та інших симптомів при МПС I

Table 2. Hepatomegaly syndrome and other symptoms of mucopolysaccharidosis type I

Симптом	Частота проявів серед усіх пацієнтів	Частота прояву в симптомокомплексі з гепатомегалією
Дисморфсиндром	46% (11/24)	47% (9/19)
Спленомегалія	20% (5/24)	100% (5/19)
Тугорухливість/контрактури суглобів	96% (95/24)	95% (18/19)
Ураження клапанів серця	75% (18/24)	74% (14/19)
Пупкова чи пахова кіла	58% (14/24)	74% (14/19)
Гіпертрофічний астигматизм	29% (7/24)	37% (7/19)
Помутніння рогівки	38% (9/24)	42% (8/19)

Примітка: n – кількість

Notes: n – number

Як первинний симптом синдром гепатомегалії не спостерігався ні у одного пацієнта та не слугував причиною проведення первинної діагностики.

Що стосується показників, які характеризують функцію печінки, що

лише разом з іншою симптоматикою: дисморфічним синдромом (зміною та огрубінням рис обличчя, гіпертелоризмом, макрогловією), тугорухливістю чи контрактурами суглобів, множинним дізостозом великих суглобів. Найчастіше спостерігалось ураження міжфалангових, ліктьових, колінних, гомілково-стопних та плечових суглобів. Найчастіше гепатомегалія у дітей з МПС I типу відзначалась в симптомокомплексі з контрактурами чи тугорухливістю суглобів, викривленнями хребта, ураженням клапанного апарату серця і пупковими кілами (табл. 2).

наведені в таблиці 4, то проведені біохімічні дослідження не виявили будь-яких відхилень у рівнях аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, білку, білірубину, альбуміну, холестерину та глюкози (табл. 3).

Таблиця 3. Біохімічні показники пацієнтів з МПС I типу (n = 24)

Table 3. Biochemical parameters of patients with mucopolysaccharidosis type I. (n = 24)

Показник	Показник (±σ)	Норма
Аланін амінотрансфераза (ALT, IU / L)	24 (±25)	До 52
Аспартат амінотрансфераза (AST, IU / l)	27 (±23)	До 54
Загальний білірубін, μmol / l	8,4 (±7,4)	5,5-20,0
Загальний білок, g/l	73 (±6,5)	52-85
Альбумін, g/l	47,25 (±2,0)	34-50
Загальний холестерин	4,2 (±1,2)	2,8-5,5
Глюкоза, mmol / l	3,8 (±1,2)	3,3-5,5

Примітка: АЛТ - аланінамінотрансфераза; АСТ – аспартатамінотрансфераза;

Note: ALT - alanine aminotransferase; AST - aspartate aminotransferase;

Наявність чи відсутність органомегалії ніяк не корелювала з тяжкістю проявів

захворювання чи рівнем остаточної активності α-L-ідуронідази в лейкоцитах.

Також була проаналізована виразність синдрому гепатомегалії в залежності від рівня екскреції ГАГів із сечею (табл. 4). При аналізі був виявлений прямий взаємозв'язок між ступенем гепатомегалії та виразністю виділення ГАГів, достовірність чого підтверджується критерієм Стьюдента ($p = 0,048$).

Таблиця 4. Характеристика гепатомегалії у пацієнтів з мукополісахаридозом I типу
Table 4. Characteristics of hepatomegaly in patients with mucopolysaccharidosis type I

№	Тип	Вік встановлення діагнозу	Гепатомегалія (sm)	КПЕГ ГАГів
1	H	2y 8m	+5	1,96
2	H	10 m	+4	5,95
3	H	1y 11m	+4	3,28
4	H/S	9 m	+4	4,2
5	H	1y 9 m	+3	2,68
6	H	11m	+2	0,61
7	H	2y 5m	+2	3,87
8	H	8 m	+2	unknown
9	H	1y 8m	+1,5	3,00
10	S	9y	+1,5	1,33
11	S	7y 6m	+1,5	3,28
12	S	13y	+1,5	1,33
13	H	10 m	+1	4,84
14	H/S	3y 5m	+1	2,48
15	S	2y 9m	+1	1,43
16	S	14y	+1	1,86
17	S	7y	+1	2,00
18	S	15y	+1	0,97
19	S	11y	+0,5	2,33
20	S	4y	-	1,62
21	S	5y	-	2,12
22	H	4y 8m	-	1,56
23	H	2y	-	2,83
24	S	14y	-	4,1

Примітка: Г-синдром Гурлера (важкий фенотип), Ш-синдром Шайє (м'який фенотип), Г/Ш -синдром Гурлер-Шайє (помірний фенотип); КПЕ ГАГів – коефіцієнт підвищення екскреції глікозаміногліканів

Note: H - Hurler syndrome (severe phenotype), S - Sheier syndrome (mild phenotype), H/S - Hurler-Sheier syndrome (moderate phenotype); KIGE GAGs - coefficient of increase of glycosaminoglycan excretion; y – years; m – months

Нами також було проаналізовано когорту лікарів за спеціальністю, які скеровували пацієнтів для проведення діагностики на МПС. Серед них превалюють лікарі-генетики, які складають 50 % від усієї їх кількості. Але останніми роками спостерігається чітка тенденція збільшення скерувань від педіатрів (20 %) та лікарів вузьких спеціальностей: неврологів та нейрохірургів – 20 %, кардіологів та кардіоревматологів – 8 %. Можливо це свідчить про більшу обізнаність серед лікарів різного фаху про дане захворювання та доступність його діагностики.

МПС I типу є рідкісним захворюванням, яке відноситься до групи лізосомних хвороб накопичення. Воно має широку клінічну

картину проявів та віку маніфестації. Ефективність проведення лікування прямо залежить від вчасної діагностики та ступенем прогресування захворювання. Тому будь-які ключові симптоми та розробка алгоритму ранньої діагностики МПС I типу будуть важливими у використанні лікарями загальної практики.

Нами виділено такий важливий симптом МПС, як синдром гепатомегалії. Виявлення збільшення розмірів печінки у дитини не потребує проведення дорогавартісних та високотехнологічних маніпуляцій і технологій. Звичайний рутинний огляд дитини на профілактичному прийомі може запобігти тяжким наслідкам спадкової хвороби.

Частота прояву МПС I типу не залежить від статі так же, як і розподіл клінічних проявів та типу захворювання. Когорта пацієнтів з діагностованим МПС I типу в Україні за розподілом тяжкості захворювання відрізняється від загальних даних. Серед українських дітей відсутня перевага МПС I типу Гурлер, а він однаково часто описаний з МПС I типом Шайє. Це імовірно може бути пов'язано з поширеним генотипом серед українського населення.

Виразність гепатомегалії в свою чергу прямо залежить від ступеня накопичення ГАГів, що можна оцінювати по рівню екскреції кислих мукополісахаридів із сечею. Це надає можливості передбачити і ступінь виразності соматичних проявів. В умовах, коли необхідно приймати швидкі рішення щодо подальшої тактики лікування (проведення трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин чи проведення ФЗТ), а проведення молекулярного дослідження може займати тривалий дорожчий час, дані знання допомагають спрогнозувати подальший перебіг хвороби і прийняти важливе рішення.

На відміну від попередніх спостережень [15] синдром спленомегалії не є частим симптомом МПС I типу та ніколи не спостерігався у пацієнтів окремо від гепатомегалії. Тож наявність не вираженої спленомегалії в комбінації з гепатомегалією є можливим діагностичним критерієм для проведення диференційної діагностики. Але важливими маркерами для підозри на МПС I типу буде поєднання декількох проявів: контрактур чи тугорухливості великих суглобів з гепатомегалією (95 %), уражень клапанів серця з гепатомегалією (74 %), наявність пахової чи пупкової кили з гепатомегалією (74 %). Поєднання цих симптомів має слугувати важливими критеріями для підозри на МПС I типу.

Висновки

Синдром гепатомегалії при багатьох захворюваннях залишається не врахованим в плані раннього критерію первинної діагностики спадкових порушень обміну речовин та безпосередньо МПС I типу. Проведене дослідження виявило, що значна кількість пацієнтів у структурі клінічного симптомокомплексу має гепатомегалію. Разом з тим у проведеному спостереженні не

виявлено жодного пацієнта, наявність в якого збільшення печінки насторожило би чи зорієнтувало лікарів сімейної практики чи педіатрів в напрямку підозри на МПС та спонукало скерувати дитину до фахівців з метаболічних хвороб для додаткових обстежень з метою виключення чи підтвердження цієї патології.

На відміну від загальноописаних клінічних проявів МПС I типу [6,7,12,15] спленомегалія у дітей України, що страждають на МПС I, виявляється вкрай рідко і ніколи як моносимптом. У той же час необхідно звернути увагу лікарів на поєднання таких симптомів, як:

- ураження суглобів (контрактури, тугорухливість, артралгії) та гепатомегалії
- ураження серцевих клапанів та гепатомегалії
- пупкової кили та гепатомегалії.
- ураження рогівки (помутніння, гіперметропічний астигматизм) та гепатомегалії

- дисморфічного синдрому з гепатомегалією

Синдром гепатомегалії у дітей з МПС I типу не призводить до порушення функції печінки та не потребує проведення специфічної гепатопротекторної терапії.

Виражена гепатомегалія більше 3-х см може бути раннім діагностичним маркером для МПС I типу Гурлер.

Раннє виявлення у пацієнтів такої складної і тяжкої недуги, як МПС, дозволить вчасно розпочати лікування та запобігти інвалідизації та ранньої смерті дітей.

Список літератури

1. Котович ММ, Манеров ФК, Лучшева ЕВ. Нозологические аспекты гепатомегалии и спленомегалии в детском возрасте. 2016;26(1):54-58. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-1-54-58.
2. Wolf AD, & Lavine JE. Hepatomegaly in Neonates and Children. Pediatrics in Review. 2000;21(9):303-310. DOI: 10.1542/pir.21-9-303.
3. Taylor KR, Gallo RL. Glycosaminoglycans and Their Proteoglycans: Host-associated Molecular Patterns for Initiation and Modulation of Inflammation. FASEB J. 2006;20:9-22. DOI: 10.1096/fj.05-4682rev.
4. Khan SA, Peracha H, Ballhausen D, Wiesbauer A, Gautschi M, Mason RW, Giugliani R, Suzuki Y, Orii KE, Orii T et al. Epidemiology of Mucopolisaccharidoses. Mol. Genet. Metab. 2018;121:227-240. DOI: 10.1016/j.ymgme.2017.05.01.
5. Kubaski F, De Oliveira Poswar F, Michelin-Tirelli K, Burin MG, Rojas-Málaga D, Brusius-Facchin AC, Leistner-Segal S, Giugliani R. Diagnosis of Mucopolysaccharidoses. Diagnostics. 2020;10:172. DOI: 10.3390/diagnostics10030172.

6. Celik B, Tomatsu SC, Tomatsu S, Khan SA. Epidemiology of Mucopolysaccharidoses Update. *Diagnostics*. 2021;11:273. DOI: 10.3390/diagnostics11020273.
7. Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. Volume chapter 136. Edited by: Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio A. New York: McGraw-Hill; 2007. DOI: 10.1036/ommbid.165.
8. Murphy AM, Lambert D, Treacy EP, O'Meara A, Lynch SA: Incidence and prevalence of MPS I in the Irish Republic. *Arch Dis Child* 2009, 94:52-54. DOI: 10.1136/adc.2007.135772.
9. Пічкур НО, Ольхович НВ, Горовенко НГ. Лізосомні хвороби накопичення в Україні. Вісник проблем біології і медицини. 2017;4(2):14-19. Access mode: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm_2017_4\(2\)_4](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm_2017_4(2)_4). [Ukrainian].
10. Terlato NJ, Cox GF: Can mucopolysaccharidosis type I disease severity be predicted on a patient's genotype? A comprehensive review of the literature. *Genet Med* 2003, 5:286-294. DOI: 10.1097/01.GIM.0000078027.83236.49.
11. Cheema HA, Malik HS, Hashmi MA, Fayyaz Z, Mushtaq I, Shahzadi N. Mucopolysaccharidoses—Clinical Spectrum and Frequency of Different Types. *J. Coll. Physicians Surg.* 2017;27:80–83. https://www.researchgate.net/publication/316629649_Mucopolysaccharidoses_-_Clinical_Spectrum_and_Frequency_of_Different_Types.
12. Muenzer J, Wraith JE, Clarke LA, International Consensus Panel on Management and Treatment of Mucopolysaccharidosis I: Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. *Pediatrics*. 2009;123:19-29. DOI: 10.1542/peds.2008-0416.
13. 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.
14. Federhen A, Pasqualim G, de Freitas TF, Gonzalez EA, Trapp F, Matte U, Giugliani R. Estimated Birth Prevalence of Mucopolysaccharidoses in Brazil. *Am. J. Med. Genet. Part A* 2019; 182, 469–483. DOI: 10.1002/ajmg.a.61456.
15. Stapleton M, Arunkumar N, Kubaski F, Mason RW, Tadao O, Tomatsu S. Clinical Presentation and Diagnosis of Mucopolysaccharidoses. *Mol. Genet. Metab.* 2018;125:4–17. DOI: 10.1016/j.ymgme.2018.01.003.
16. Vairo F, Federhen A, Baldo G, Riegel M, Burin M, Leistner-Segal S, Giugliani R. Diagnostic and Treatment Strategies in Mucopolysaccharidosis VI. *Appl. Clin. Genet.* 2015;8:245–255. DOI: 10.2147/TACG.S68650.
17. Sawamoto K, Stapleton M, Alméjiga-Díaz CJ, Espejo-Mojica AJ, Losada JC, Suarez DA, Tomatsu S. Therapeutic Options for Mucopolysaccharidoses: Current and Emerging Treatments; Springer International Publishing: Berlin/Heidelberg, Germany, 2019;79, ISBN 4026501901147. DOI: 10.1007/s40265-019-01147-4.
18. Trofimova NS. Molecular-genetic characterisation of Ukrainian patients with mucopolysaccharidosis I: identification of three new mutations in -L-iduronidase gene, *Biopolymers and Cell*. 2016. DOI: 10.7124/bc.00093B.

References

1. Kotovich MM, Manerov FK, Luchsheva EV. Nosological aspects of hepatomegaly and splenomegaly at pediatric age. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(1):54-58. [In Russian]. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-1-54-58.
2. Wolf AD, & Lavine JE. Hepatomegaly in Neonates and Children. *Pediatrics in Review*. 2000;21(9):303–310. DOI: 10.1542/pir.21-9-303.
3. Taylor KR, Gallo RL. Glycosaminoglycans and Their Proteoglycans: Host-associated Molecular Patterns for Initiation and Modulation of Inflammation. *FASEB J*. 2006;20:9–22. DOI: 10.1096/fj.05-4682rev.
4. Khan SA, Peracha H, Ballhausen D, Wiesbauer A, Gautschi M, Mason RW, Giugliani R, Suzuki Y, Orii KE, Orii T, et al. Epidemiology of Mucopolisaccharidoses. *Mol. Genet. Metab.* 2018;121:227–240. DOI: 10.1016/j.ymgme.2017.05.01.
5. Kubaski F, De Oliveira Poswar F, Michelin-Tirelli K, Burin MG, Rojas-Málaga D, Brusius-Facchin AC, Leistner-Segal S, Giugliani R. Diagnosis of Mucopolysaccharidoses. *Diagnostics* 2020;10:172. DOI: 10.3390/diagnostics10030172.
6. Celik B, Tomatsu SC, Tomatsu S, Khan SA. Epidemiology of Mucopolysaccharidoses Update. *Diagnostics* 2021;11:273. DOI: 10.3390/diagnostics11020273.
7. Neufeld EF, Muenzer J: The mucopolysaccharidoses. In *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. Volume chapter 136. Edited by: Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio A. New York: McGraw-Hill; 2007. DOI: 10.1036/ommbid.165.
8. Murphy AM, Lambert D, Treacy EP, O'Meara A, Lynch SA: Incidence and prevalence of MPS I in the Irish Republic. *Arch Dis Child* 2009, 94:52-54. DOI: 10.1136/adc.2007.135772.
9. Pichkur NO, Olkhovych NV, Gorovenko NG. Lysosomal diseases of accumulation in Ukraine. *Bulletin of problems biology and medicine*. 2017;4(2):14-19. Access mode: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm_2017_4\(2\)_4](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm_2017_4(2)_4). [Ukrainian].
10. Terlato NJ, Cox GF: Can mucopolysaccharidosis type I disease severity be predicted on a patient's genotype? A comprehensive review of the literature. *Genet Med* 2003;5:286-294. DOI: 10.1097/01.GIM.0000078027.83236.49.
11. Cheema HA, Malik HS, Hashmi MA, Fayyaz Z, Mushtaq I, Shahzadi N. Mucopolysaccharidoses—Clinical Spectrum and Frequency of Different Types. *J. Coll. Physicians Surg.* 2017;27:80–83. https://www.researchgate.net/publication/316629649_Mucopolysaccharidoses_-_Clinical_Spectrum_and_Frequency_of_Different_Types.
12. Muenzer J, Wraith JE, Clarke LA, International Consensus Panel on Management and Treatment of Mucopolysaccharidosis I: Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. *Pediatrics*. 2009;123:19-29. DOI: 10.1542/peds.2008-0416.
13. Kimberly M, Ross E. Petty, Musculoskeletal manifestations of mucopolysaccharidoses, *Rheumatology*, Volume 50, Issue suppl_5, 1 December 2011. P. 19-25. https://academic.oup.com/rheumatology/article/50/suppl_5/v19/1780256.
14. Federhen A, Pasqualim G, de Freitas TF, Gonzalez EA, Trapp F, Matte U, Giugliani R. Estimated Birth Prevalence of Mucopolysaccharidoses in Brazil. *Am. J. Med. Genet. Part A*. 2019;182:469–483. DOI: 10.1002/ajmg.a.61456.

15. Stapleton M, Arunkumar N, Kubaski F, Mason RW, Tadao O, Tomatsu S. Clinical Presentation and Diagnosis of Mucopolysaccharidoses. *Mol. Genet. Metab.* 2018;125:4–17. DOI: 10.1016/j.ymgme.2018.01.003.
16. Vairo F, Federhen A, Baldo G, Riegel M, Burin M, Leistner-Segal S, Giugliani R. Diagnostic and Treatment Strategies in Mucopolysaccharidosis VI. *Appl. Clin. Genet.* 2015;8:245–255. DOI: 10.2147/TACG.S68650.
17. Sawamoto K, Stapleton M, Alméjiga-Díaz CJ, Espejo-Mojica AJ, Losada JC, Suarez DA, Tomatsu S. Therapeutic

- Options for Mucopolysaccharidoses: Current and Emerging Treatments; Springer International Publishing: Berlin/Heidelberg, Germany. 2019;79, ISBN 4026501901147. DOI: 10.1007/s40265-019-01147-4.
18. Trofimova NS. Molecular-genetic characterisation of Ukrainian patients with mucopolysaccharidosis I: identification of three new mutations in -L-iduronidase gene, *Biopolymers and Cell.* 2016. DOI: 10.7124/bc.00093B.

HEPATOMEGALY SYNDROME IN MUCOPOLYSACCHARIDOSIS AND TYPE IN CHILDREN OF UKRAINE: FEATURES OF CLINICAL CHARACTERISTICS

Samonenko Nataliia, Okhotnikova Olena, Gorovenko Nataliia

Mail for correspondence: Natalisam@gmail.com

Summary. *The article is devoted to a topical issue in pediatrics - hepatomegaly syndrome in a rare metabolic pathology - mucopolysaccharidosis type I.*

Goal. *To study the possibilities of early diagnosis of hepatomegaly syndrome as one of the most important clinical manifestations of type I MPS and to determine early diagnostic criteria for the course of the disease.*

Materials and methods. *Retrospective clinical study of 24 children with type I mucopolysaccharidosis who were diagnosed in Ukraine for 17 years (from 2004 to 2021). Patients underwent a complete comprehensive examination of the manifestations of the disease and determined the activity of the enzyme α -L-iduronidase in the lysosomes of leukocytes using a biochemical method, the study of the level of excretion of glycosaminoglycans in the urine.*

Results. *Clinical symptoms and examination results in 24 children diagnosed with type I mucopolysaccharidosis in Ukraine were analyzed. The conducted comprehensive examination revealed a significant frequency of hepatomegaly syndrome among patients of this study. Its combination with other clinical symptoms. Hepatomegaly syndrome in children was found in 79 %, which was combined with other clinical symptoms of mucopolysaccharidosis, but never was the cause of the initial examination of the patient and the key symptom. Hepatomegaly was most often observed in the symptom complex with contractures and stiffness of the joints, curvature of the spine, lesions of the valvular apparatus of the heart and umbilical hernias. In contrast to the previously described studies, only 20% of hepatomegaly syndrome was combined with splenomegaly. Biochemical studies did not reveal liver dysfunction. There was also a direct relationship between the degree of hepatomegaly and the severity of glycosaminoglycan secretion.*

Conclusions. *Liver enlargement syndrome in many childhood diseases, including orphan metabolic diseases, remains an underestimated diagnostic criterion. Detection of hepatomegaly syndrome can direct the diagnostic search of the practitioner to exclude hereditary metabolic disorders, including mucopolysaccharidosis. Early detection of such a complex and severe disease in children as mucopolysaccharidosis type I will allow to start treatment in time and prevent disability and early death.*

Key words: Mucopolysaccharidosis, hepatomegaly syndrome, glycosaminoglycans, Hurler, Hurler-Sheier, Sheier

For citation: Samonenko N, Okhotnikova O, Gorovenko N. HEPATOMEGALY SYNDROME IN MUCOPOLYSACCHARIDOSIS AND TYPE IN CHILDREN OF UKRAINE: FEATURES OF CLINICAL CHARACTERISTICS. *Actual problems of modern medicine.* 2021;8:79–88. DOI: 10.26565/2617-409X-2021-8-08.

Information about author

Samonenko Nataliia, PhD student of the Department of Pediatrics №1 of the National University of Health of Ukraine named after P.L. Shupyka, Kyiv, Ukraine, address: street Dorogozhytska, 9, Kyiv, Ukraine 04112
e-mail: Natalisam@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-6927-3301>

Okhotnikova Olena, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics №1 of the National University of Health of Ukraine named after P.L. Shupyka, address: street Dorogozhytska, 9, Kyiv, Ukraine 04112
e-mail: eokhotnikova17@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-2498-0560>
Gorovenko Nataliia, MD, PhD, Correspondent Member of the National

Academy of Medical Sciences of Ukraine, Professor, Head of the Department of Medical and Laboratory Genetics of the National University of Health of Ukraine named after P.L. Shupyka, address: street Dorogozhytska, 9, Kyiv, Ukraine 04112
e-mail: medgene2010@ukr.net
<https://orcid.org/0000-0003-4227-7166>

СИНДРОМ ГЕПАТОМЕГАЛИИ ПРИ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗЕ I ТИПА У ДЕТЕЙ УКРАИНЫ: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Самоненко Н. В., Охотникова О. М., Горovenko Н. Г.

Почта для переписки: Natalisam@gmail.com

Резюме. Статья посвящена актуальному вопросу в педиатрии – синдрому гепатомегалии при редкой патологии обмена веществ – мукополисахаридозе I типа.

Цель: изучить возможности ранней диагностики синдрома гепатомегалии как одного из важнейших клинических проявлений мукополисахаридоза I типа и определить ранние диагностические критерии течения заболевания.

Материалы и методы. Ретроспективное клиническое исследование 24 детей с мукополисахаридозом I типа, диагностированных в Украине за 17 лет (с 2004 по 2021 год). Пациентам проводилось полное комплексное обследование проявлений заболевания и проводилось определение активности фермента α -L-идуронидазы в лизосомах лейкоцитов с помощью биохимического метода, исследования уровня экскреции гликозаминогликанов с мочой.

Результаты. Проанализирована клиническая симптоматика и результаты обследования у 24 детей с диагностированным мукополисахаридозом I типа в Украине. Проведенное комплексное обследование выявило значительную частоту синдрома гепатомегалии среди больных данного исследования, сочетание его с другой клинической симптоматикой. Синдром гепатомегалии среди детей был выявлен у 79%, что сочеталось с другой клинической симптоматикой мукополисахаридоза, но никогда не служило причиной первичного обследования пациента и ключевым симптомом. Чаще гепатомегалия наблюдалась в симптомокомплексе с контрактурами и тугоподвижностью суставов, искривлением позвоночника, поражением клапанного аппарата сердца и пупочными грыжами. В отличие от ранее описанных исследований синдром гепатомегалии только в 20% сочетался со спленомегалией. Проведенные биохимические исследования не выявили нарушений функции печени. А также была выявлена прямая взаимосвязь между степенью гепатомегалии и выраженностью выделения гликозаминогликанов.

Вывод: синдром увеличения печени при многих заболеваниях детского возраста, включая орфанные метаболические заболевания, остается недооцененным диагностическим критерием. Выявление синдрома гепатомегалии может направить диагностический поиск практикующего врача на исключение наследственных нарушений обмена веществ, в том числе и мукополисахаридоза. Раннее выявление у детей такого сложного и тяжелого заболевания, как мукополисахаридоз I типа, позволит вовремя начинать лечение и предотвращать инвалидизацию и раннюю смерть.

Ключевые слова: Мукополисахаридоз, синдром гепатомегалии, гликозаминогликаны, Гурлер, Гурлер-Шайе, Шайе

Информация об авторах

Самоненко Наталья Вячеславовна, аспирант кафедры педиатрии №1 Национального университета здравоохранения Украины имени П. Л. Шупика, Киев, Украина, адрес: ул. Дорогожицкая, 9, Киев, Украина 04112
e-mail: Natalisam@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-6927-3301>

Охотникова Елена Николаевна, д. мед. н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии №1 Национального университета здравоохранения Украины имени П. Л. Шупика, адрес: ул. Дорогожицкая, 9, Киев, Украина 04112
e-mail: eokhotnikova17@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-2498-0560>

Горovenko Наталья Григорьевна, д. мед. н., член-корреспондент НАМН Украины, профессор, заведующая кафедрой медицинской и лабораторной генетики Национального университета здравоохранения Украины имени П. Л. Шупика, адрес: ул. Дорогожицкая, 9, Киев, Украина 04112
e-mail: medgene2010@ukr.net
<https://orcid.org/0000-0003-4227-7166>

Отримано: 04.11.2021 року
Прийнято до друку: 14.12.2021 року
Received: 04.11.2021
Accepted: 14.12.2021

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Конфликт интересов: отсутствует.