

*И.А. Бавыкина<sup>1</sup>, Л.Н. Луканкина<sup>2</sup>, А.А. Бердников<sup>2</sup>, Ю.С. Кравцова<sup>2</sup>,  
В.П. Айзенберг<sup>2</sup>, М.Е. Рыженкина<sup>2</sup>*

## **РАССТРОЙСТВА АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА И СИНДРОМ ХАНТЕРА: ОСОБЕННОСТИ ДЕБЮТА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ (НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ)**

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России; <sup>2</sup> БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница №1»

**Резюме** Рассмотрен вариант дебюта орфанного заболевания, протекавшего с клинической картиной, характерной для начала расстройств аутистического спектра. Проведена дифференциальная диагностика заболеваний. Описана клиника и состояние пациента через год после постановки диагноза на фоне регулярной терапии ферментозамещающим препаратом.

**Ключевые слова:** расстройства аутистического спектра, мукополисахаридоз, синдром Хантера, задержка речевого развития.

**Актуальность.** Расстройства аутистического спектра (РАС) считаются одним из наиболее распространенных психических заболеваний среди детей (частота: ~0,7%). РАС представляющих собой важную социальную проблему. Среди основных причин заболевания выделяют генетические нарушения, так более 20% случаев аутистических расстройств ассоциировано с различными формами генных и хромосомных мутаций [1]. Первые клинические проявления РАС у детей родители замечают к возрасту 1-2 лет. У детей появляется задержка речевого развития (Примерно к 2 годам у 35% детей с аутизмом появляется фразовая речь, но ее не используют с целью коммуникации с другими), стереотипное поведение и прочие характерные проявления заболевания [2]. Крайне важно в этот момент распознать характер расстройства с целью выбора правильной терапевтической тактики.

Мукополисахаридоз - болезнь накопления, основанная на врожденной недостаточности лизосомальных ферментов, приводящая к нарушению катаболизма гликозаминогликанов. Заболевание характеризуется прогрессирующим течением и приводит к ранней инвалидизации и смерти пациента [3].

Диагностика мукополисахаридоза II типа (МПС II) базируется на совокупности клинических, инструментальных и лабораторных данных. Диагноз ставится на основе определения активности идуранат-2-сульфотазы сыворотке крови, в лейкоцитах крови, культуре фибробластов кожи, оценке уровня гликозаминогликанов в моче и ДНК-диагностике. Измерение активности фермента I2S в амниотической жидкости, амниоцитах, тканях, ворсинках хориона является способом пренатальной диагностики [4]. Для синдрома характерны поражения различные органов и тканей, в том числе центральной и периферической нервной систем, интеллекта, кожи и ее придатков, костной и пищеварительных систем, зрения, слуха, но наиболее частой причиной летального исхода у пациентов с МПС II является дыхательная или сердечная недостаточность. Нередко дебют заболевания имеет неспецифическую клиническую картину, поэтому своевременная диагностика имеет большое значение. Продолжительность жизни пациентов зависит от степени тяжести заболевания, клинического течения, своевременной диагностики и характера лечения [5].

Заместительная ферментная терапия рекомбинантным очищенным препаратом Элапраза (идурсульфаза) на сегодняшний день единственный способ терапии заболевания. Применение Элапраза оказывает положительное воздействие на течение патологического процесса в органах мишенях и способствует улучшению прогноза [6,7].

Распространенность синдрома составляет 1 на 100000 родившихся мальчиков. В России официальной статистики заболевания нет [8]. Несмотря на то, что заболевание относится к орфанным, каждый пациент нуждается в обширном и разноплановом медицинском обслуживании. Для улучшения качества оказания медицинской помощи необходимо расширять систему научных знаний о синдроме, своевременная диагностика и лечение пациентов способствует снижению клинических проявлений заболевания, улучшению качества жизни.

***Полученные результаты и их обсуждение.*** Приводим описание клинического случая, иллюстрирующего вариант дебюта орфанного заболевания, протекающего с клинической картиной, характерной для начала расстройств аутистического спектра.

Ребенок М., 2011 г. р., родился от 3 беременности, протекавшей на фоне хронической гипоксии плода. Роды 2 срочные, путем кесарева сечения (рубец на матке), с массой 2990гр, рост 53 см, окружность головы 31 см, окружность груди 29 см. По шкале Апгар 6/8 баллов. Ребенок выписан из роддома на 6 сутки. Диагноз при выписке: Конъюгационная гипербилирубинемия. Грудное вскармливание до 1 года, прикормы введены в срок. Нервно-психическое, физическое развитие до года без особенностей. Прививки по календарю.

В возрасте 2 лет (2014 год) мама отмечает задержку речевого развития. Ребенок консультирован неврологом. На момент осмотра ребенок имеет словарный запас объемом до 10 слов, отсутствие интереса к игрушкам, на контакт с окружающими идет неохотно,. Неврологом отмечено наличие краниостеноза, для РАС не характерно наличие костных деформаций, но утверждать на данном этапе об отсутствии данного расстройства не представляется возможным. Неврологом поставлен диагноз: Сагиттальный краниостеноз. Последствие раннего органического поражения ЦНС. Задержка психоречевого развития, рекомендована консультация нейрохирурга.

После консультации нейрохирурга, поставлен диагноз: Сагиттальный краниостеноз. Последствие раннего органического поражения ЦНС. Ликворные кисты теменных и лобных долей головного мозга слева, арахноидальная киста задней черепной ямки. Рекомендовано стационарное лечение и обследование. При проведении РКТ установлено наличие КТ признаки краниостеноза. Ликворные кисты теменных долей и лобной доли слева. Умеренные ликвородинамические нарушения. Арахноидальная ликворная киста задней черепной ямки. Ребенку проведено оперативное лечение п-образная краниотомия, ранний послеоперационный период без осложнений. На момент выписки неврологически стабилен. В течение следующего года мальчик регулярно наблюдался у невролога в поликлинике по месту жительства, состояние ребенка оставалось стабильным. За этот период перенес без осложнений ветряную оспу. За этот период ребенок посещал занятия с логопедом и психологом,

ему были проведены тесты, в частности оценивалась рейтинговая шкала аутизма у детей C.A.R.S., которые не подтвердили наличие аутизма у ребенка.

Через год ребенок госпитализирован в плановом порядке в детское нейрохирургическое отделение для обследования и восстановительного лечения. При КТ-обследовании установлено КТ: Состояние после оперативного лечения краниостеноза. Ликворные кисты теменных долей и лобной доли слева. Умеренные ликвородинамические нарушения. Арахноидальная ликворная киста задней черепной ямки.

Через 6 месяцев консультирован неврологом по месту жительства, при этом врач заподозрил наличие у мальчика мукополисахаридоза и рекомендовал консультацию генетика.

Ребенок консультирован генетиком образцы крови и мочи направлены в ФГБНУ «НЦЗД», г Москва, где путем энзимодиагностики мукополисахаридоза II типа (синдрома Хантера) выявлено: резкое снижение активности идуронат-2-сульфотазы в сочетании с увеличением экскреции гликозаминогликанов (118мг/ моль креатинина), что соответствует лабораторной картине мукополисахаридоза II типа (синдром Хантера).

При проведении прямого секвенирования кодирующего экзонгена выявлено наличие мутации с.1270del гена IDS в гемизиготном состоянии, которая может приводить к развитию мукополисахаридоза II типа.

Через полгода ребенок находился на стационарном лечении и обследовании в отделении психоневрологии и психосоматической патологии ФГБНУ «НЦЗД», г Москва, где окончательно поставлен диагноз: мукополисахаридоз II типа. По заключению консилиума ФГБНУ «НЦЗД», г Москва, в связи с тяжелым состоянием ребенка и быстрым прогрессированием заболевания по жизненным показателям больному необходимо пожизненное еженедельное внутривенное введение ферментозаместительного препарата «Элапраза» (Идурсульфаз)(США) в дозе не менее 0.5 мг/кг/введение. Препарат отмене и замене не подлежит. Мальчик внесен в реестр орфанных заболеваний.

Мальчик еженедельно посещает педиатрическое отделение детей раннего возраста для проведения инъекций ферментозаместительного препарата «Элапраза». На момент поступления в стационар: физическое развитие ниже среднего, дисгармоничное, с недостатком массы тела. Состояние ближе к удовлетворительному. Сознание ясное, на осмотр реагирует адекватно. Положение активное. Кожа и ее придатки, сердечнососудистая и дыхательная система без особенностей. Живот мягкий доступен пальпации не вздут, перистальтика живая. Печень +2,5 см, из под края реберной дуги, Селезенка +2 см. Фенотипически определяется грубые черты лица: запавшее переносье, большой язык, густые сросшиеся брови, гипертрихоз.

В неврологическом статусе общемозговой симптоматики и менингеальных знаков нет. Контакт доступен. Частично сформированы навыки опрятности и самообслуживания, интерес к игрушкам минимальный. Речь аграмматичная. Интерес к окружающему и внимание неустойчивое, быстро утомляется. Черепно-мозговые нервы: зрение предметное, глазные щели D=S, движение глазных яблок в полном

объеме. Зрачки округлой формы, S=D, реакция на свет, прямая содружественная сохранена. Болезненности в тригеминальных точках нет, движения нижней челюсти в полном объеме. Лицо симметричное, мимика живая. Слышит. Язычок по средней линии, глотание и фонация не нарушены. Голова по средней линии. Язык по средней линии. В двигательной сфере: атрофий, гипертрофий нет. Контрактуры в концевых фалагах кистей, локтевых, коленных, голеноступных, лучезапястных суставах, формирование кисти по типу «когтистой лапы», ограничение разведения в тазобедренных суставах. Тонус мышц ближе к физиологическому, D=S. Сила мышц в руках и ногах 4-5 баллов D=S. Сухожильные рефлексy с рук и ног живые, симметричные. Брюшные рефлексy живые, патологических рефлексов нет. Чувствительность болевая, тактильная, сохранена. Координаторных нарушений нет. К предмету тянется без интенции. Тазовые функции не нарушены.

Консультация офтальмолога: Уплотнения стромы роговицы, помутнение роговицы. Ангиопатия сетчатки. Консультация Лор-врача: Аденоиды 2 ст. Тугоухость смешенного генеза.

Окончательный диагноз: Мукополисахаридоз 2 типа (Синдром Хантера). Задержка психоречевого развития. Синдром запястного канала ОУ. Кардиомиопатия вторичная. Недостаточность митрального клапана 1 степени. ХСНН 0ст. Уплотнения стромы роговицы, помутнение роговицы. Ангиопатия сетчатки. Аденоиды 2 ст. Тугоухость смешенного генеза.

Приведенный клинический случай наглядно демонстрирует схожесть дебюта орфанного заболевания (Синдром Хантера) и расстройств аутистического спектра. Начало заболевания пришлось на возраст 2 лет, при этом имеющаяся клиническая картина, носила черты, которые в большей степени характерны для РАС (задержка речевого развития, отсутствие интереса к игрушкам, на контакт с окружающими идет неохотно). Поэтому необходимо проводить исследования, направленные не только на изучение особенностей дебюта орфанных нозологий, но и четко соблюдать алгоритм постановки диагноза расстройств аутистического спектра. Несмотря на высокую распространенность и возросший интерес специалистов в последние годы к аутизму необходимо проводить комплексную оценку не только нервно-психического развития ребенка, но и соматическому осмотру, что будет способствовать быстрой постановке диагноза и своевременности терапии, это и было проведено в данном клиническом случае.

Научная работа выполнена на средства гранта Президента по государственной поддержке молодых российских ученых-кандидатов наук, № гранта МК-114.2017.7

#### *Литература.*

1. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Сильванович А.П., Демидова И.А., Юров И.Ю. Современные представления о молекулярной генетике и геномике аутизма // Фундаментальные Исследования. — 2013. - №4. — Часть 2. — С.356-367
2. Никольская, О.С. Дефектологические проблемы раннего детского аутизма / О.С. Никольская // Дефектология. – 2004. – №2. – С. 3-8.
3. Вашакмадзе Н.Д., Намазова-Баранова Л.С., Геворкян А.К. и др. Мукополисахаридоз II типа // Педиатрическая фармакология. 2011. Т. 8. № 3. С. 66-68.

4. Васина Т.Н., Сапрыкина Е.А., Т.И.Зубцова и др. Мукополисахаридоз II типа (синдром Хантера). новые возможности терапии // Ученые записки Орловского государственного университета. Серия: Естественные, технические и медицинские науки. 2012. № 6-1. С. 227-229.
5. Кульпанович А.И., Наумчик И.В. Мукополисахаридоз II типа // Здоровоохранение (Минск). 2011. № 5. С. 38-45.
6. Лоскутова С.А., Пекарева Н.А. Случай мукополисахаридоза II типа // Мать и дитя в Кузбассе. 2014. № 2. С. 162-165.
7. Моисеев С.В., Новиков П.И., Рогова И.В., Фомин В.В. Мукополисахаридоз II типа (Синдром Хантера): диагностика и современные подходы к лечению // Клиническая фармакология и терапия. 2014. Т. 23. № 4. С. 85-90.
8. Ватанская И.Ю., Стрекозова И.П., Котелевская И.Т. Мукополисахаридоз II типа в практике терапевта // Актуальная инфектология. 2016. № 3 (12). С. 93-99.

**Abstract.**

***Bavykina I. A. 1, Lukanina L. N. 2, Berdnikov A. A. 2, Kravtsova Y. S. 2, Aizenberg, V. P. 2, Regenia M. E. 2***

***AUTISM SPECTRUM DISORDERS AND THE HUNTER SYNDROME. FEATURES THE DEBUT AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS (FOR EXAMPLE OF A CLINICAL CASE)***

*1 Voronezh State Medical University; 2 Voronezh regional children's clinical hospital №1*

The article considers the variant of debut orphan diseases, occurring with a clinical picture typical for the beginning of autism spectrum disorders. Differential diagnosis of diseases. Described the clinic and the patient's condition a year after diagnosis on the background of regular therapy fermentasyon drug.

**Key words:** autism spectrum disorders, mucopolysaccharidosis, hunter syndrome, delayed speech development.

**References.**

1. Vorsanova S. G., Yurov Y. B., Silvanovich A. P., Demidova I. A., Yurov I. Y. Modern views on the molecular genetics and genomics of autism // Fundamental Research. — 2013. - No. 4. — Part 2. — S. 356-367
2. Nikolskaya, O. S. Defectology problems early infantile autism / O. S. Nikolskaya // Defectology. – 2004. – No. 2. – P. 3-8.
3. Vashakmadze N. D., Namazova-Baranova L. S., Gevorgyan A. K. I. Mucopolysaccharidosis type II // Pediatric pharmacology. 2011. Vol. 8. No. 3. S. 66-68.
4. Vasina T. N., Saprykin, E. A., T. I. Zubtsova, etc. Mucopolysaccharidosis type II (hunter syndrome). new possibilities of therapy // scientific notes of Orel state University. Series: Natural, technical and medical science. 2012. No. 6-1. S. 227-229.
5. Kulpanovich, A. I., Naumchik I. V. Mucopolysaccharidosis type II // Health (Minsk). 2011. No. 5. S. 38-45.
6. Loskutov S. A., Pekarev N. The case of mucopolysaccharidosis type II // Mother and child in Kuzbass. 2014. No. 2. S. 162-165.
7. Moiseev S. V., Novikov P. I., Rogov I. V., Fomin V. V. Mucopolysaccharidosis type II (hunter Syndrome): diagnosis and current approaches to treatment // Clinical pharmacology and therapy. 2014. Т. 23. No. 4. S. 85-90.
8. Vataniskim I. Yu., strekozova I. P., Kotelevsky I. T. Mucopolysaccharidosis type II the practice of the therapist // the Actual infection. 2016. No. 3 (12). S. 93-99.

**Сведения об авторах:** Бавыкина Ирина Анатольевна – к.м.н., ассистент кафедры госпитальной и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, i-bavikina@yandex.ru; Луканкина Лариса Николаевна – к.м.н., доцент, заведующая педиатрическим отделением для детей раннего возраста БУЗ ВО ОДКБ №1; Бердников Андрей Анатольевич – врач педиатрического отделения для детей раннего возраста БУЗ ВО ОДКБ №1; Кравцова Юлия Сергеевна – врач педиатрического отделения для детей раннего возраста БУЗ ВО ОДКБ №1; Айзенберг Валентина Петровна - врач педиатрического отделения для детей раннего возраста БУЗ ВО ОДКБ №1; Рыженина Мария Евгеньевна - врач педиатрического отделения для детей раннего возраста БУЗ ВО ОДКБ №1.