

Н.В. Журкова^{1, 3}, Н.Д. Вашакмадзе^{1, 2}, Н.В. Суханова¹,
О.Б. Гордеева¹, Н.С. Сергиенко¹, Е.Ю. Захарова³

¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Министерства науки и высшего образования РФ, Москва, Российская Федерация

² РНИМУ университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

³ Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация

GM2-ганглиозидоз, тип I (болезнь Тея – Сакса) в практике педиатра

Автор, ответственный за переписку:

Журкова Наталья Вячеславовна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела орфанных болезней и профилактики инвалидизирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Министерства науки и высшего образования РФ

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, тел.: +7 (499) 400-47-33, e-mail: n1972z@yandex.ru

Обоснование. GM2-ганглиозидоз, тип I (болезнь Тея – Сакса) — редкое наследственное заболевание, обусловленное мутациями в гене HEXA, кодирующем альфа-субъединицу лизосомной гексозаминидазы А, что приводит к накоплению в лизосомах GM2-ганглиозида и гибели клеток. Основными клиническими проявлениями болезни являются регресс моторных и психоречевых навыков, прогрессирующая макроцефалия, диффузная мышечная гипотония, судорожный синдром. Практически у всех пациентов с данным заболеванием при офтальмоскопии выявляется симптом «вишневой косточки» на глазном дне. **Описание клинического случая.** Приведено клиническое описание пациента, у которого заболевание манифестировало с поражения зрительного анализатора, и ребенок был направлен на консультацию к врачу-генетику в связи с выявленной офтальмологической картиной симптома «вишневой косточки» на глазном дне. При молекулярно-генетическом обследовании у пациента выявлена патогенная мутация с.1274_1278 dupTATC (C1 880091) в гомозиготном состоянии в гене HEXA. **Заключение.** Дифференциальная диагностика данного заболевания проводится с другими заболеваниями из группы наследственных болезней обмена веществ, сопровождающимися ранним регрессом психомоторных навыков, прогрессирующей утратой зрения, симптомом «вишневой косточки» на глазном дне, судорожным синдромом.

Ключевые слова: GM2-ганглиозидоз, тип I, болезнь Тея – Сакса, лизосомные болезни накопления, симптом вишневой косточки на глазном дне, недостаточность гексозаминидазы А, ген HEXA

Для цитирования: Журкова Н.В., Вашакмадзе Н.Д., Суханова Н.В., Гордеева О.Б., Сергиенко Н.С., Захарова Е.Ю. GM2-ганглиозидоз, тип I (болезнь Тея – Сакса) в практике педиатра. *Педиатрическая фармакология*. 2020;17(6): 529–535. doi: 10.15690/pf.v17i6.2199

Natalia V. Zhurkova^{1, 3}, Nato D. Vashakmadze^{1, 2}, Natella V. Sukhanova¹, Olga. B. Gordeeva¹,
Natalia. S. Sergienko¹, Ekaterina Yu. Zaharova³

¹ Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

GM2-gangliosidosis, type I (Tay – Sachs disease) in the pediatrician practice

Background. GM2-gangliosidosis, type I (Tay-Sachs disease) is rare hereditary disease caused by mutations in the HEXA gene encoding the alpha subunit of lysosomal hexosaminidase A. It leads to accumulation of GM2-ganglioside in lysosomes and cell death. The major clinical signs of this disease are regression of motor and psychoverbal skills, progressive macrocephaly, diffuse muscle hypotension, convulsive disorder. Almost all patients with this disease have the “cherry red spot” symptom on the fundus of the eye.

Clinical case description. We show clinical description of the patient with disease manifested with the lesion of visual analyzer. The child was sent for geneticist’s consultation due to revealed ophthalmic picture of the “cherry red spot” symptom on the fundus of the eye. Molecular genetic testing has revealed in the patient c.1274_1278 dupTATC (C1 880091) mutation in homozygous state in HEXA gene. **Conclusion.** Differential diagnosis of this disease should be performed with other diseases from the group of inherited metabolic diseases associated with early regression of psychomotor skills, progressive vision loss, “cherry red spot” symptom on the fundus of the eye and convulsive disorder

Keywords: GM2-gangliosidosis, type I, Tay-Sachs disease, lysosomal storage disease, macular pallor with prominence of fovea centralis (cherry red spot), hexosaminidase A deficiency, HEXA gene

For citation: Zhurkova Natalia V., Vashakmadze Nato D., Sukhanova Natella V., Gordeeva Olga. B., Sergienko Natalia. S., Zaharova Ekaterina Yu. GM2-gangliosidosis, type I (Tay – Sachs disease) in the pediatrician practice. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2020;17(6):529–535. doi: 10.15690/pf.v17i6.2199

ОБОСНОВАНИЕ

GM2-ганглиозидоз — наследственное заболевание из группы лизосомных болезней накопления, возникающее вследствие накопления ганглиозидов в органах и тканях. Впервые заболевание было описано британским офтальмологом У. Теем в 1881 г. и американским неврологом Б. Саксом в 1887 г. независимо друг от друга [1, 2].

В 1969 году в журнале *Science* была опубликована статья, в которой говорилось о том, что у пациентов с болезнью Тея – Сакса общая активность гексозаминазы была нормальной, но при проведении электрофореза для разделения двух изоферментов гексозаминазы А и гексозаминазы В выявили отсутствие гексозаминазы А [3].

Частота встречаемости GM2-ганглиозидоза, тип I варьирует от 1:3000 новорожденных среди евреев-ашкенази до 1:320 000 новорожденных в США [4–7]. Во франко-канадской популяции Квебека частота болезни Тея – Сакса составляет 1:218 144 живых новорожденных [6]. В 2013 г. G.A. Lazarin и соавт. провели исследование на носительство наиболее частых наследственных заболеваний среди 21 985 людей различных национальностей. Был выявлен 151 гетерозиготный носитель частых мутаций в гене *HEXA*, среди них 90 человек составили еврей-ашкенази [8].

Тип наследования — аутосомно-рецессивный. Заболевание обусловлено мутациями в гене *HEXA*, кодирующем альфа-субъединицу лизосомной гексозаминазы А, приводящими к ее недостаточности в органах и тканях. Ген картирован на длинном плече хромосомы 15 — 15q23 и состоит из 14 экзонов. Наиболее часто в гене *HEXA* встречается дупликация с.1274_1277dup (p.Tyr427fs) в гомозиготном и компаунд-гетерозиготном состоянии [9].

Недостаточность гексозаминазы А нарушает в лизосомах метаболизм GM2-ганглиозида, являющегося важным компонентом цитоплазматических мембран нейронов. Накопление GM2-ганглиозида приводит к увеличению размеров и числа лизосом в нейронах, появлению включений в цитоплазме, нарушению функции и гибели нейронов [10, 11].

Классификация GM2-ганглиозидоза, тип I (болезнь Тея – Сакса)

В зависимости от возраста начала и тяжести течения различают 3 клинические формы болезни GM2-ганглиозидоза, тип I: раннюю инфантильную, позднюю инфантильную/ювенильную и взрослую/хроническую [12, 13]. Отдельно выделяют GM2-ганглиозидоз, вариант B1, при котором продуцируется неактивный изофермент гексозаминазы А, в результате чего происходит нарушение гидролиза GM2-ганглиозида [14]. В международной базе OMIM описано несколько мутаций, приводящих к развитию данного варианта заболевания [9]. Возраст начала заболевания и клинических проявлений GM2-ганглиозидоза, вариант B1 соответствуют ювенильной форме заболевания [15, 16].

В литературе также описана псевдонедостаточность гексозаминазы А [9, 15].

Основные клинические проявления заболевания

Наиболее часто встречается **ранняя инфантильная форма GM2-ганглиозидоза, тип I** [9, 13, 15]. Заболевание манифестирует в первые месяцы жизни, обычно в 3–6 мес. После краткого периода нормального развития у пациентов отмечается диффузная мышечная

гипотония, задержка моторного развития, отмечается снижение реакции на окружающее. В дальнейшем происходит регресс ранее приобретенных навыков, появляется мышечная слабость, ребенок перестает держать голову, становится возбудимым, возникает повышенная реакция на звуковые раздражители. К 8–10 мес развивается судорожный синдром, в большинстве случаев — генерализованные тонико-клонические, парциальные приступы, резистентные к терапии. К 2 годам развиваются псевдобульбарный синдром, прогрессирующие неврологические нарушения [13]. Со стороны органов зрения наблюдается постепенная утрата ребенком способности видеть [15]. Варибельность офтальмологической симптоматики обусловлена вовлечением в процесс нервных элементов пигментного эпителия сетчатки и сосудистой оболочки, обладающих высоким уровнем обменных процессов [10, 17].

При проведении МРТ головного мозга в начальных стадиях выявляют гиперинтенсивные очаги в T₂-режиме в базальных ганглиях и белом веществе головного мозга. В дальнейшем визуализируется грубая корково-подкорковая атрофия. I. Nestrasil с коллегами отмечают, что в результате проведенного анализа данных МРТ головного мозга 14 пациентов с различными формами GM2-ганглиозидоза, тип I у больных с инфантильным GM2-ганглиозидозом выявлено резкое увеличение объема коры мозжечка, тогда как у пациентов с другими формами заболевания отмечалось снижение этого параметра [18].

Прогноз заболевания неблагоприятный. Пациенты погибают на 2–4-м году жизни.

Поздняя инфантильная/ювенильная форма

Заболевание манифестирует в возрасте 2–10 лет. У детей возникают нарушение походки, неустойчивость в позе Ромберга. Далее развивается атактический синдром, тремор конечностей. С возрастом заболевание медленно прогрессирует, появляются дизартрия, судорожный синдром, экстрапирамидные расстройства: гиперкинезы, миоклонии, дистонические нарушения [13, 15]. У части пациентов развивается психиатрическая симптоматика. Постепенно происходит утрата интеллектуальных и моторных навыков, усиливается судорожный синдром [13]. Достаточно часто у детей возникают сопутствующие инфекционные заболевания. Дети погибают через 10–15 лет от начала болезни.

Взрослая/хроническая форма

Возраст начала заболевания на 1–2-м десятилетии жизни. Основные клинические проявления заболевания: атактический синдром, дизартрия, болезнь двигательного нейрона, выраженные психиатрические нарушения вплоть до развития тяжелых психозов. У пациентов при офтальмоскопии симптом «вишневой косточки» не обнаруживается [19].

Диагностика

При подозрении на наличие GM2-ганглиозидоза, тип I на первом этапе проводится энзимодиагностика — определение активности гексозаминазы (тотальной), гексозаминазы А в высушенных пятках крови или в лейкоцитах периферической крови. Активность гексозаминазы А в крови у пациентов с болезнью Тея – Сакса будет резко снижена или отсутствовать. На втором этапе проводится молекулярно-генетическое обследование — секвенирование всех экзонов и прилегающих к ним интронных областей гена *HEXA* [9, 15].

У пациентов с GM2-ганглиозидозом также выявляются протяженные делеции [9].

Лечение

В настоящее время патогенетическая терапия для данного заболевания не разработана. Рассматриваются несколько терапевтических подходов для лечения GM2-ганглиозидоза, тип I [11, 20].

1. Ферментозаместительная терапия (ФЗТ). Основная проблема — это способ введения препарата, поскольку фермент не может проникать через гематоэнцефалический барьер. Для решения данной задачи предлагается использовать интратекальные или интрацеребровентрикулярные инфузии [21, 22].

2. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [20, 23, 24]. В данный момент рассматриваются различные варианты проведения этого метода терапии [25]. Основными проблемами проведения ТГСК для пациентов с GM2-ганглиозидозом, как и для пациентов с мукополисахаридозами, являются ранний возраст манифестации клинической симптоматики, частые случаи возникновения реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) [26].

3. Фармакологические шапероны — небольшие молекулы, которые связываются с ферментом и не допускают его разрушения, обеспечивая проникновение белка в эндоплазматический ретикулум и лизосомы. Для GM2-ганглиозидоза проводятся исследования с использованием пириметамин, ингибиторов иминосахаров и гликопротеина програнулина [25, 27, 28].

4. Субстрат-редуцирующая терапия — терапевтическая стратегия, основанная на частичном ингибировании фермента, вовлеченного в синтез накапливающегося субстрата. Проводилось клиническое исследование с применением пациентами миглустата [27].

5. Генотерапия [29, 30]. Данный метод является наиболее перспективным для терапии GM2-ганглиозидоза, тип II. В настоящее время проводится разработка нескольких направлений с использованием рекомбинантных вирусных векторов.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Пациент был направлен на консультацию к врачу-генетику офтальмологом в возрасте 6 мес. Жалобы родителей на момент консультации были на нарушение фиксации зрения.

Анамнез заболевания

Ребенок от 3-й беременности (1-я и 2-я беременности — здоровые сибсы). Беременность протекала с угрозой прерывания на 32-й нед, гестоза в третьем триместре. Роды 3-и, самостоятельные на 39-й нед. Масса тела — 3890 г, длина — 53 см. Оценка по шкале APGAR — 8/9 баллов, закричал сразу. При проведении нейросонографии в 1 мес патологии не выявлено. Голову держит с 2 мес. Переворачивается на живот. В 6 мес проходил обследование в НМИЦ глазных болезней им.

Гельмгольца, при офтальмоскопии в центральных отделах глазного дна офтальмоскопическая картина «вишневой косточки».

При осмотре в возрасте 8 мес

Масса тела — 9 кг (1,01 SDS), длина — 73,5 см (2,0 SDS). ИМТ — 16,7 кг/м² (–0,12 SDS). Оценка показателей проводилась в программе WHO Anthro v. 3.2.2. Физическое развитие среднее, гармоничное. Состояние питания соответствует возрасту. Грубоватые черты лица, относительная макростомия, короткая шея, диспластичные, низкорасположенные ушные раковины, выступающий живот. В области ягодицы — гемангиома. Диффузная мышечная гипотония. Печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется.

В неврологическом статусе — гулит, лепет маловыражен, игрушки не захватывает, непродолжительно удерживает вложенные. Взгляд фиксирует кратковременно на яркий свет, при прослеживании быстро теряет ориентацию. Улыбается, обращенную речь слушает. Глазные щели симметричны, D = S, движения глазных яблок сохранены, зрачки округлой формы, 3 мм, D = S. Острота зрения снижена, реакция на свет сохранена, прямая, содружественная. Нистагма нет. Слух сохранен. Глотание не нарушено. Голос звонкий. Объем активных движений снижен, голову держит неуверенно. Переворачивается на живот со спины, самостоятельно не присаживается, не ползает, при тракции за руки не группируется. Мышечный тонус изменен по пирамидному типу. Сухожильные рефлексы с рук и ног живые, симметричные. Брюшные рефлексы вызываются, живые, D = S.

Учитывая данные клинической картины и офтальмоскопии, дифференциальная диагностика проводилась между GM2-ганглиозидозом, тип I и GM1-ганглиозидозом.

Лабораторная диагностика

При обследовании

Ребенку была проведена энзимодиагностика лизосомных болезней накопления в лаборатории селективного скрининга ФНГБУ МГНЦ им. академика Н.П. Бочкова (см. таблицу).

Выявлено резкое снижение гексозаминидазы A% в плазме.

Для подтверждения диагноза методом прямого автоматического секвенирования проведен полный анализ гексозаминидазы A (HEXA) (MIM 606869, транскрипт RefSeq: NM_000520.4), мутации в котором приводят к развитию болезни Тея – Сакса (OMIM #272800) с аутосомно-рецессивным типом наследования. Проанализированы все экзоны и прилегающие интронные участки гена HEXA. Выявлена описанная ранее в базе HGMD патогенная мутация c.1274_1278 dupTATC (C1 880091) в гомозиготном состоянии.

Диагностические процедуры

Результаты инструментальных обследований

С целью проведения комплексного обследования, ребенок был госпитализирован в отделение психонев-

Таблица. Результаты энзимодиагностики пациента с GM2-ганглиозидозом

Table. Enzymes tests results of the patient with GM2-gangliosidosis

Фермент	Активность	Норма	Единицы измерения	Биологический материал
Гексозаминидаза пятно крови	0,5	3,8–168,1	нМ/мл/час	Пятна крови
Гексозаминидаза (тотальная)	920,6	523–1865	нМ/мл/час	Плазма
Гексозаминидаза А	0,7	30,9–72	%	Плазма

рологии и психосоматической патологии НМИЦ здоровья детей МЗРФ.

При проведении **УЗИ брюшной полости** выявлено увеличение размера печени: левая доля — 57 мм; первый сегмент — 13 мм; правая доля — 84 мм, паренхима однородная, средней эхогенности. Селезенка нормальных размеров, паренхима однородная, средней эхогенности.

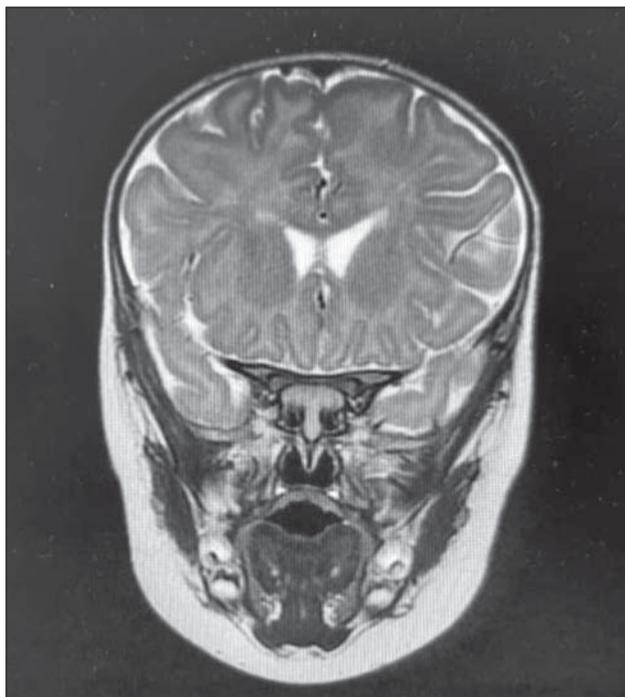
При проведении **УЗИ почек** выявлены признаки диффузных паренхиматозных изменений, пиелозктазия слева.

При исследовании зрительных вызванных потенциалов диагностировано замедление проведения зрительной афферентации на кору и снижение амплитуды пиков P100 слева и справа.

Ребенку было проведено **MPT головного мозга** в режимах T1-ВИ, T2-ВИ, FLAIR, DWI, SWAN, 3D FSPGR в сагиттальной, аксиальной и коронарной плоскостях сканирования. На МР-томограммах головного мозга визуализируются признаки гипо/дисмиелинизации вещества головного мозга диффузного характера, включая подкорковые структуры (бледный шар, скорлупа, таламусы), наружную капсулу (рис. 1). Дифференциация на серое и белое вещество сглажена. Мозолистое тело сформировано. Миндалины мозжечка не пролабируют в большое затылочное отверстие. Желудочковая система: боковые желудочки не расширены, симметричны. Третий и четвертый желудочки нормальных размеров, не деформированы. Ликвородинамика не нарушена. Субарахноидальное пространство больших полушарий и мозжечка физиологично для данного возраста. Турецкое седло обычной формы и размеров. Гипофиз не увеличен, однородной структуры. Воронка гипофиза и зрительный перекрест не смещены. В области орбит видимых патологических изменений не выявлено. Каналы зрительных нервов и перекрест зрительных нервов не деформированы. Заключение: МР-картина гипо/дисмиелинизации вещества головного мозга (рис. 1).

Рис. 1. MPT головного мозга пациента с инфантильной формой GM2-ганглиозидоза

Fig. 1. Head MRI of the patient with infantile GM2-gangliosidosis



Заключение ЭЭГ-видеомониторинга. Основная ритмическая активность в пределах возрастной нормы. Сон дифференцируется от бодрствования, физиологические паттерны сна выражены четко. В ЭЭГ бодрствования и сна зарегистрировано периодическое региональное замедление в левой височной области. За время мониторинга типичной эпилептиформной активности, эпилептических приступов, их ЭЭГ-паттернов зарегистрировано не было.

Клинический диагноз

На основании данных клинической картины, энзимодиагностики и данных молекулярно-генетического обследования, ребенку установлен **диагноз — GM2-ганглиозидоз, тип I, инфантильная форма.** Тип наследования — аутосомно-рецессивный.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика GM2-ганглиозидоза, инфантильной формы проводится с заболеваниями из группы лизосомных болезней накопления, для которых характерно наличие симптома «вишневой косточки» на глазном дне, а также с другими заболеваниями из группы наследственных лейкоцидотрофий: болезнью Гоше, тип II, нейрональным церроидным липофусцинозом (НЦЛ), тип Ib, болезнью Краббе, болезнью Канавана, болезнью Александра [17, 31].

ОБСУЖДЕНИЕ

Основными клиническими признаками, указывающими на наличие у пациента инфантильной формы GM2-ганглиозидоза, тип I являются [13, 17, 32]:

- регресс моторных навыков в возрасте 3–6 мес;
- снижение реакции на внешние раздражители;
- повышенная реакция на звуковые раздражители;
- симптом «вишневой косточки» на глазном дне;
- печень и селезенка нормального размера;
- диффузная мышечная гипотония, гиперрефлексия;
- судорожный синдром с дебютом в возрасте 11–12 мес
- прогрессирующая макроцефалия;
- прогрессирующее поражение ЦНС.

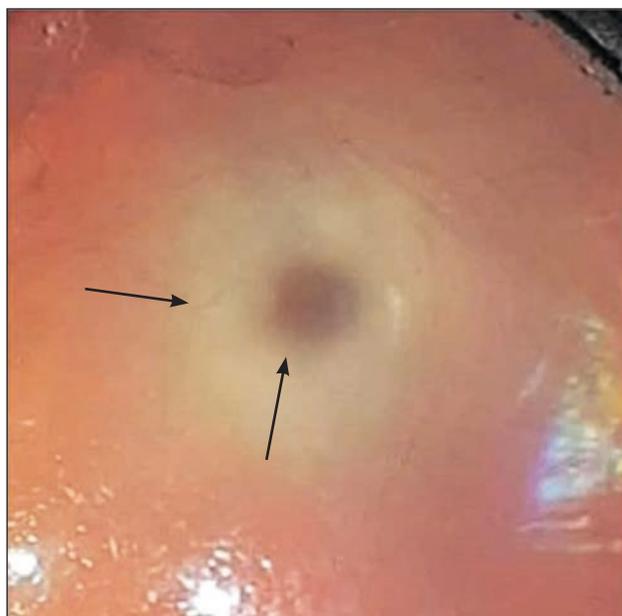
Следует отметить, что в приведенном клиническом случае симптом «вишневой косточки» на глазном дне был первым клиническим признаком, в связи с чем ребенок был направлен к врачу-генетику.

Офтальмоскопическая картина глазного дна у пациента с GM2-ганглиозидозом представлена на рис. 2.

На фото глазного дна показана картина симптома «вишневой косточки», атрофии зрительного нерва в виде пятна желтого цвета, истончение артериол у пациента мужского пола. Красный цвет пятна обусловлен темным фоном пигментированной сетчатки. Макулярная область интактна, опалесценция окружающей ее зоны связана с дегенерацией ганглиозных клеток.

Симптом «вишневой косточки» является одним из дифференциально-диагностических признаков данной патологии, однако он встречается и при других заболеваниях из группы лизосомных болезней накопления: GM2-ганглиозидозе, тип II (болезнь Сандхоффа), GM1-ганглиозидозе, недостаточности нейраминидазы (сиалидоз, тип I, тип II), галактосиалидозе, болезни Ниманна – Пика, тип А, липогранулематозе Фарбера, инфантильной форме [32]. В литературе данный симптом на глазном дне описан также у пациентов с синдромом Якобсена (синдром делеции

Рис. 2. Глазное дно пациента с GM2-ганглиозидозом, тип I
Fig. 2. The fundus of the eye of the patient with GM2-gangliosidosis, type I



длинного плеча хромосомы 11 в хромосомной области 11q23-qter) [33].

Необходимо отметить, что в большинстве случаев первыми симптомами, которые выявляют у пациентов с инфантильной формой GM2-ганглиозидоза, являются задержка моторного развития, снижение реакции на раздражители и диффузная мышечная гипотония, и лишь при последующем обследовании у пациентов диагностируют поражение органа зрения [13, 14].

В исследовании, проведенном по данным иранского нейрометаболического реестра (INMR), за период с 2010 по 2016 г. было выявлено 25 случаев GM2-ганглиозидоза, тип I, инфантильной формы (болезни Тея – Сакса). Средний возраст пациентов в начале заболевания составлял 6,4 мес, а средний возраст на момент постановки диагноза — 14 мес. Наиболее частыми признаками при поступлении (92%) были задержка в развитии или регресс в речевой и когнитивной областях. Вишнево-красные пятна выявлены у 17 пациентов (68%). Возраст начала задержки моторного развития варьировал от 3 до 7 мес, наиболее часто — 3–4 мес, а возраст, в котором начинался регресс психомоторных навыков, — от 6 до 10 мес [33]. У пациента, клиническое описание которого мы приводим, к 6 мес также отмечалась задержка темпов психомоторного развития, а к 8 мес — задержка психомоторного развития, однако основной жалобой родителей в возрасте 6 мес было нарушение зрения в виде отсутствия фиксации взора, а жалобы на задержку развития появились позже.

Все заболевания, с которыми проводится дифференциальная диагностика, имеют ряд сходных клинических проявлений. В первую очередь это прогрессирующая задержка психомоторного развития, регресс ранее приобретенных сначала моторных, потом психоречевых навыков, прогрессирующая утрата зрения, судорожный синдром, в большинстве случаев плохо поддающийся терапии, достаточно быстрое прогрессирование неврологической симптоматики [33, 34].

В то же время каждое из заболеваний имеет ряд характерных для него специфических проявлений.

Так, при болезни Канавана на МРТ головного мозга выявляется МР-картина губчатой дегенерации белого вещества, при НЦЛ, тип I — диффузная кортикальная и субкортикальная атрофия вещества головного мозга и мозжечка, при болезни Александра — симметричные зоны демиелинизации преимущественно в лобных долях с распространением на теменно-височные области [32]. У пациентов с болезнью Гоше, тип II выявляется окуломоторная апраксия, у пациентов с болезнью Ниманна – Пика, тип А — задержка физического развития, гепатоспленомегалия, большой выступающий живот. Грубые черты лица характерны для пациентов с GM1-ганглиозидозом, тип I [31], галактосиалидозом, сиалидозом, тип II, легкое огрубление черт лица — при GM2-ганглиозидозе, тип II. У пациентов с данным заболеванием также выявляется гепатоспленомегалия.

Мультидисциплинарный подход к наблюдению ребенка на первом году жизни, комплексное обследование пациента, а также своевременное направление на консультацию врача-генетика поможет в достаточно короткие сроки установить точный диагноз наследственного заболевания, оказать необходимую помощь ребенку и его семье.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

GM2-ганглиозидоз, тип I — редкое наследственное заболевание из группы лизосомных болезней накопления, которое тем не менее с высокой частотой встречается в некоторых этнических группах. Основными клиническими признаками, по которым можно заподозрить наличие GM2-ганглиозидоза, тип I на ранних стадиях, являются задержка и регресс моторного развития, снижение реакции ребенка на внешнюю среду с последующим повышением возбудимости и реакции на звуковые раздражители, диффузная мышечная гипотония, симптом «вишневой косточки» на глазном дне, выявляемый при офтальмоскопии. Ранняя диагностика заболевания поможет подобрать необходимую симптоматическую терапию, тактику наблюдения ребенка, а также оказать семье необходимую медико-генетическую помощь, пре-

дотворить рождение последующих детей с аналогичным заболеванием.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Tay W. Symmetrical changes in the region of the yellow spot in each eye of an infant. *Transactions of the Ophthalmological Society*. 1881;1:55–57.
2. Sachs B. On arrested cerebral development with special reference to cortical pathology. *Journal of Nervous and Mental Disease*. 1887;14(9):541–554. doi: 10.1097/00005053-188714090-00001
3. Okada S, O'Brien JS. Tay – Sachs disease: generalized absence of a beta-D-N-acetyl hexosaminidase component. *Science*. 1969;165(3894):698–700. doi: 10.1126/science.165.3894.698
4. Platt FM, d'Azzo A, Davidson BL, et al. Lysosomal storage diseases? *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):27–38. doi: 10.1038/s41572-018-0025-4
5. Rozenberg R, Pereira LV. The frequency of Tay–Sachs disease causing mutations in the Brazilian Jewish population justifies a carrier screening program. *Sao Paulo Med J*. 2001;119(4):146–149. doi: 10.1590/s1516-31802001000400007
6. Sillon G, Allard P, Drury S, et al. The incidence and carrier frequency of Tay – Sachs disease in the French-Canadian population of Quebec based on retrospective data from 24 years, 1992–2015. *J Genet Couns*. 2020;29(6):1–13. doi: org/10.1002/jgc4.1284
7. Lew RM, Burnett L, Proos AL, Delatycki MB. Tay – Sachs disease: current perspectives from Australia. *Appl Clin Genet*. 2015;8:19–25. doi: 10.2147/TACG.S49628
8. Lazarin GA, Haque IS, Nazareth S, et al. An empirical estimate of carrier frequencies for 400+ causal Mendelian variants: results from an ethnically diverse clinical sample of 23,453 individuals. *Genet Med*. 2013;15(3):178–186. doi: 10.1038/gim.2012.114
9. OMIM #272800 Tay – Sachs disease. GM2-gangliosidosis, type I. Available online: <https://omim.org/entry/272800>. Accessed on December 17, 2020.
10. Sandhoff K. Neuronal sphingolipidoses: Membrane lipid sphingolipid activator proteins regulate lysosomal sphingolipid catabolism. *Biochimie*. 2016;130:146–151. doi: 10.1016/j.biochi.2016.05.004
11. Solovyeva VV, Shaimardanova AA, Chulpanova DS, et al. New Approaches to Tay – Sachs Disease. *Therapy. Front Physiol*. 2018;9:1663–1670. doi: 10.3389/fphys.2018.01663
12. Hall P, Minnich S, Teigen C, Raymond K. Diagnosing Lysosomal Storage Disorders: The GM2 Gangliosidoses. *Curr Protoc Hum Genet*. 2014;83:17.16.1–17.16.8. doi: 10.1002/0471142905.hg1716s83
13. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Петрухин А.С. *Нейрометаболические заболевания у детей и подростков: диагностика и подходы к лечению*. — 2-е изд. — М.: Литтерра; 2019. — С. 174–179. [Mikhailova SV, Zakharova EYu, Petrukhin AS. *Neirometabolicheskie zabolevaniya u detei i podrostkov: diagnostika i podkhody k lecheniyu*. 2nd Ed. Moscow: Litterra; 2019. pp. 174–179. (In Russ).]
14. Breiden B, Sandhoff K. Mechanism of secondary ganglioside and lipid accumulation in lysosomal disease. *Int J Mol Sci*. 2020;21:2566. doi: 10.3390/ijms21072566

ORCID

Н.В. Журкова

<https://orcid.org/0000-0001-6614-6115>

Н.Д. Вашакмадзе

<https://orcid.org/0000-0001-8320-2027>

Н.В. Суханова

<https://orcid.org/0000-0003-4371-7775>

О.Б. Гордеева

<https://orcid.org/0000-0001-8311-9506>

Н.С. Сергиенко

<https://orcid.org/0000-0002-5036-8407>

Е.Ю. Захарова

<https://orcid.org/0000-0002-5020-1180>

15. Gravel R, Kaback MM, Proia RL, et al. The GM2 gangliosidoses. In: *Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th Ed. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. New York, NY, USA: McGraw-Hill; 2001. pp. 3827–3876.
16. Tutor JC. Biochemical characterization of the GM2 gangliosidosis B1 variant. *Braz J Med Biol Res*. 2004;37(6):777–783. doi: 10.1590/S0100-879X2004000600001
17. Miller GL, Somani S, Malgorzata J, et al. The Ocular Manifestations of Jacobsen Syndrome: A Report of Four Cases and a Review of the Literature. *Ophthalmic Genet*. 2006;27(1):1–7. doi: 10.1080/13816810500481832
18. Neustrasil I, Ahmed A, Utz JM, et al. Distinct progression patterns of brain disease in infantile and juvenile gangliosidoses: Volumetric quantitative MRI study. *Mol Genet Metab*. 2018;123(2):97–104. doi: 10.1016/j.ymgme.2017.12.432
19. Семенова О.В., Ключников С.А, Павлов Э.В. и др. Клинический случай болезни Тея – Сакса с поздним началом // *Нервные болезни*. — 2016. — № 3. — С. 57–60. [Semenova OV, Klyushnikov SA, Pavlov EV, et al. Late Onset Tay – Sachs Disease. *Nervnye bolezni*. 2016;(3):57–60. (In Russ).]
20. Deuse T, Hu X, Gravina A, et al. Hypoimmunogenic Derivatives of Induced Pluripotent Stem Cells Evade Immune Rejection in Fully Immunocompetent Allogeneic Recipients. *Nat Biotechnol*. 2019;37(3):252–258. doi: 10.1038/s41587-019-0016-3
21. Vu M, Li R, Baskfield A, et al. Neural Stem Cells for Disease Modeling and Evaluation of Therapeutics for Tay – Sachs Disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):152–158. doi: 10.1186/s13023-018-0886-3
22. Pulido Z, Cifuentes J, Benincore E, et al. Recombinant Hexosaminidases Conjugated to Magnetite Nanoparticles: Alternative Therapeutic Treatment Routes in GM2 Fibroblasts. *Mol Genet Metab*. 2020;129(2):S132–S133. doi: 10.1016/j.ymgme.2019.11.347
23. Han X, Wang M, Duan S, et al. Generation of Hypoimmunogenic Human Pluripotent Stem Cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(21):10441–10446. doi: 10.1073/pnas.1902566116
24. Jacobs JF, Willemsen MA, Groot-Loonen JJ, et al. Allogeneic BMT followed by substrate reduction therapy in a child with subacute Tay – Sachs disease. *Bone Marrow Transpl*. 2005;36(10):925–926. doi: 10.1038/sj.bmt.1705155
25. Osher E, Fattal-Valevski A, Sagie L, et al. Effect of cyclic, low dose Pyrimethamine treatment in patients with late onset Tay – Sachs: an open label, extended pilot study. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:45. doi: 10.1186/s13023-015-0260-7
26. Вашакмадзе Н.Д., Намазова-Баранова Л.С., Журкова Н.В. и др. Результаты ферментозаместительной терапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с синдромом Гурлер: клинические случаи // *Вопросы современной педиатрии*. — 2019. — Т. 18. — № 3. — С. 196–202. [Vashakmadze ND, Namazova-Baranova LS, Zhurkova NV, et al. Enzyme Replacement Therapy and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Results in Patients with Hurler Syndrome: Clinical Cases. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2019;18(3):196–202. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v18i3.2037

27. Kato A., Nakagome I., Nakagawa S., et al. In silico analyses of essential interactions of iminosugars with the Hex A active site and evaluation of their pharmacological chaperone effects for Tay-Sachs disease. *Org Biomol Chem.* 2017;15(44):9297–9304. doi: 10.1039/C7OB02281F

28. Chen Y, Jian. J, Hettinghouse A, et al. Progranulin associates with Hexosaminidase A and Ameliorates GM2 ganglioside accumulation and lysosomal storage in Tay – Sachs Disease. *J Mol Med.* 2018;96(12):1359–1373. doi: 10.1007/s00109-018-1703-0

29. Maegawa GH, Banwell BL, Blaser S, et al. Substrate reduction therapy in juvenile GM2 gangliosidosis. *Mol Genet Metab.* 2009;98(1–2):215–224. doi: 10.1016/j.ymgme.2009.06.005

30. Ornaghi F, Sala D, Tedeschi F, et al. Novel Bicistronic Lentiviral Vectors Correct B-Hexosaminidase Deficiency in Neural and Hematopoietic Stem Cells and Progeny: Implications for In Vivo

And Ex Vivo Gene Therapy of GM2 Gangliosidosis. *Neurobiol Dis.* 2020;134:1046–1067. doi: 10.1016/j.nbd.2019.104667

31. Zhurkova NV, Savostyanov KV, Pushkov AA, et al. Russian patients with GM1-gangliosidosis. *Mol Genet Metab.* 2020;129(2):S166. doi: 10.1016/j.ymgme.2019.11.443

32. Ali A, Akram F, Khan G, Hussain S. Paediatrics brain imaging in epilepsy: common presenting symptoms and spectrum of abnormalities detected on MRI. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2017;29(2):215–218.

33. Tanpaiboon P. Practical management of lysosomal storage disorders (LSDs) Translational Science of Rare Diseases. 2019;4(3–4):133–157. doi: 10.3233/trd-190047

34. Toro C., Shirvan L., Tiffit C. HEXA Disorders. In: Gene Reviews. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020.

Статья поступила: 07.10.2020, принята к печати: 17.12.2020
The article was submitted: 07.10.2020, accepted for publication: 17.12.2020

ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ. Методические рекомендации

М.: ПедиатрЪ, 2020. — 48 с.

В методических рекомендациях подробно описываются особенности, эпидемиологические данные, а также патогенез развития ротавирусной инфекции. Представлена развернутая картина клинических проявлений, а также внекишечных осложнений. Обоснованы необходимость и тактика специфической профилактики, представлена характеристика вакцины против ротавирусной инфекции. Приведены практические рекомендации по проведению иммунизации, указаны схемы введения вакцины в зависимости от возраста и состояния пациента. Определен весь комплекс мер, направленных на сокращение бремени ротавирусной инфекции на планете, рекомендованный экспертами и Всемирной организацией здравоохранения. Рекомендации разработаны профессиональными ассоциациями — Союзом педиатров России, Национальной ассоциацией специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и Евро-Азиатским обществом по инфекционным болезням.

Рекомендации предназначены для практикующих врачей-педиатров, неонатологов, аллергологов-иммунологов, детских инфекционистов, гастроэнтерологов и эпидемиологов, врачей общей практики, медицинских сестер, а также обучающихся в ординатуре и студентов медицинских вузов.

