

Клинические случаи

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Куренков А.Л., Подклетнова Т.В., Бурсагова Б.И.

Сиалорея у детей с мукополисахаридозом II типа (обзор нескольких клинических случаев)

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Сиалорея у детей является сложной медицинской проблемой и приводит к развитию большого числа осложнений. Сиалорея также отрицательно влияет на социальные аспекты жизни пациентов и членов их семей, ухудшает качество их жизни. При мукополисахаридозе (МПС) II типа основной причиной сиалореи является псевдобульбарный синдром, который формируется постепенно по мере прогрессирования нейродегенеративного процесса и может достигать значительной степени проявления, приводящей к непрерывному слюнотечению, необходимости постоянной смены белья и эвакуации слюны из ротоглотки.

Одним из самых эффективных современных подходов в лечении сиалореи у детей является применение препаратов ботулинического токсина типа А (БТА). В отличие от детского церебрального паралича, при котором практика лечения сиалореи препаратами БТА уже становится рутинной, терапия этой проблемы у пациентов с МПС не имеет широкого распространения. В данной публикации представлены три клинических случая успешной терапии хронической сиалореи у пациентов с МПС II типа. Все пациенты наблюдались в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» в течение многих лет.

Процедуру всем пациентам выполняли по стандартной схеме: инъекционное введение препарата БТА — ксеомина (IncobotulinumtoxinA) в околоушную и подчелюстную слюнные железы с 2 сторон под ультразвуковым контролем в дозе, зависящей от веса ребёнка. Выраженность сиалореи и её динамику после инъекций ксеомина определяли по Шкале оценки влияния слюнотечения.

Результаты наших наблюдений показывают, что применение ксеомина позволяет получить значимый эффект в снижении выраженности сиалореи у пациентов с МПС II типа в течение как минимум 3 месяцев. Применяя этот препарат в рекомендованных дозах и схеме введения, можно проводить эффективное и безопасное лечение, что при повторных инъекциях может быть использовано для достижения долгосрочного улучшения при хронической сиалорее у детей с МПС II типа.

Ключевые слова: сиалорея; мукополисахаридоз II типа; ботулинический токсин типа А; IncobotulinumtoxinA; шкала оценки влияния слюнотечения

Для цитирования: Куренков А.Л., Подклетнова Т.В., Бурсагова Б.И. Сиалорея у детей с мукополисахаридозом II типа (обзор нескольких клинических случаев). *Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна*. 2024; 5(2): 108–115 <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2024-5-2-108-115>
<https://elibrary.ru/prpom1>

Для корреспонденции: Куренков Алексей Львович, доктор медицинских наук, врач-невролог, зав. лаб. нервных болезней Центра детской психоневрологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей», 119991, Москва. E-mail: alkurenkov@gmail.com

Участие авторов:

Куренков А.Л. концепция и дизайн статьи, написание текста, редактирование;

Подклетнова Т.В. концепция и дизайн статьи, написание текста, редактирование;

Бурсагова Б.И. редактирование.

Все соавторы утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 21.02.2024

Принята к печати 24.04.2024

Опубликована 31.07.2024

Alexey L. Kurenkov, Tatyana V. Podkletnova, Bella I. Bursagova

Sialorrhea in children with mucopolysaccharidosis type II (a review of several clinical cases)

National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation

ABSTRACT

Sialorrhea in children is a complex medical problem and leads to the development of a large number of complications. Sialorrhea also negatively affects the social aspects of the patients' lives and their families. All this leads to a deterioration in the quality of life both in the child and his relatives. In mucopolysaccharidosis (MPS) type II, the main cause of sialorrhea is pseudobulbar syndrome, which forms gradually as the neurodegenerative process progresses. This can reach a significant degree of manifestation, leading to continuous salivation, the need for constant change of clothes and evacuation of saliva from the mouth and pharynx.

One of the most effective modern approaches in the treatment of sialorrhea in children is the use of botulinum toxin type A (BTA) preparations. Unlike cerebral palsy, in which the practice of treating sialorrhea with BTA drugs is already becoming routine, therapy of this problem in patients with MPS is not widespread. This publication presents three clinical cases of successful therapy of chronic sialorrhea in patients with MPS type II. All patients were observed at the National Medical Research Center for Children's Health of the Russian Federation Ministry of Health for many years.

The procedure was performed in all patients according to the recommended standard scheme — injection of the product BTA — Xeomin (international name incobotulinumtoxinA) into the parotid and submandibular salivary glands on both sides under ultrasound control, depending on the child weight. To assess the severity of sialorrhea and its course after injections of Xeomin, “The Drooling Impact Scale” was used.

The results of our observations show the use of the drug Xeomin to allow obtaining a significant effect in reducing the severity of sialorrhea in MPS patients type II for at least 3 months. Using this product in the recommended doses and administration regimen, effective and safe treatment can be carried out, which, with repeated injections, can be used to achieve long-term improvement in chronic sialorrhea in children with MPS type II.

Keywords: sialorrhea; mucopolysaccharidosis type II; botulinum toxin type A; incobotulinumtoxinA; Drooling Impact Scale

For citation: Kurenkov A.L., Podkletnova T.V., Bursagova B.I. Sialorrhea in children with mucopolysaccharidosis type II (a review of several clinical cases). *Nevrologicheskiy zhurnal imeni L.O. Badalyana* (L.O. Badalyan Neurological Journal). 2024; 5(2): 108–115. (In Russ.) <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2024-5-2-108-115>
<https://elibrary.ru/prpomi>

For correspondence: Alexey L. Kurenkov, MD, PhD, head of the Laboratory of nervous diseases of the Center of Child Psychoneurology, National Medical Research Center of Children's Health of the Russian Federation, Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: alkurenkov@gmail.com

Contribution:

Kurenkov A.L. concept and design of the study, writing the text, editing;

Podkletnova T.V. concept and design of the study, writing the text, editing;

Bursagova B.I. editing.

All co-authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of its final version.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: February 21, 2024

Accepted: April 24, 2024

Published: July 31, 2024

Сиалорея — это избыточное выделение слюны за пределы полости рта. Как физиологическое явление она наблюдается у 3–6-месячных детей. В старшем возрасте сиалорея является состоянием, которое приносит массу беспокойства и неприятных ощущений. Чаще всего сиалорея у детей связана не с истинной гиперпродукцией слюны, а с нарушением рефлекса глотания [1].

Проблема сиалореи в детском возрасте чаще всего обсуждается применительно к большим детским церебральным параличам (ДЦП) [2]. Множество статей посвящено причинам, клинической картине, путям коррекции данного симптома [3, 4]. Однако сиалорея может возникать не только при ДЦП, но и как симптом ряда неврологических заболеваний. Например, сиалореей могут сопровождаться большинство нейродегенеративных заболеваний, болезней обмена, нервно-мышечных заболеваний [5].

При избыточном слюнотечении у детей характерно развитие многочисленных осложнений. Одними из первых при постоянно присутствующей сиалорее развиваются водно-электролитные нарушения, связанные как с обезвоживанием из-за потери жидкости, электролитов и белка со слюной, так и с невозможностью пополнить водный баланс из-за нарушения проглатывания жидкости [6]. В ряде случаев эти потери настолько значимы, что должны быть обязательно компенсированы. Достаточно быстро присоединяется периоральный дерматит, а при выраженной сиалорее зачастую наблюдается повреждение кожи рук, шеи и груди. Если наблюдается так называемая задняя сиалорея (неконтролируемое затекание слюны в пищевод и трахею), то это может приводить к кашлю, рвоте, хронической аспирации, рецидивирующим инфек-

циям нижних дыхательных путей и прогрессирующей бронхолегочной патологии [7].

Сиалорея также отрицательно влияет на социальные аспекты жизни пациентов и членов их семей. Всё это приводит к ухудшению качества жизни как самого ребёнка, так и его родных и близких.

Одним из заболеваний, которое сопровождается прогрессирующим поражением центральной нервной системы и сопровождается иногда весьма выраженной сиалореей, является мукополисахаридоз (МПС). МПС — это группа заболеваний, относящаяся к лизосомным болезням накопления. Данный симптом проявляется у нейропатических типов МПС: I, II и III. МПС II типа (болезнь Хантера) является тяжёлым заболеванием, при котором страдают многие системы организма, внутренние органы, развиваются вторичные ортопедические нарушения, нарушается работа центральной нервной системы, отмечаются нарушения когнитивных функций и речи и др. [8, 9]. Псевдобульбарный синдром, являющийся причиной сиалореи при данном заболевании, формируется постепенно по мере прогрессирования нейродегенеративного процесса и может достигать значительной степени проявления, приводящей к непрерывному слюнотечению, необходимости постоянного использования слюнявчиков и санирования слюны из ротоглотки [10]. Аспирационные бронхиты и пневмонии как следствие псевдобульбарного синдрома и сиалореи при данной патологии очень распространены, имеют тенденцию к учащению по мере прогрессирования заболевания и иногда являются причиной летального исхода. Несмотря на такие грозные осложнения сиалореи, практика терапии или хотя бы попыток её контроля у больных МПС мало распространена.

Одним из эффективных современных подходов в лечении сиалореи у детей является применение препаратов ботулинического токсина типа А (БТА) [1, 11]. В 2021 г. в России для препарата БТА ксеомина зарегистрировано новое показание — «хроническая сиалорея у детей в возрасте от 2 до 18 лет». Это было сделано на основании результатов проспективного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого многоцентрового исследования в параллельных группах с открытым периодом продления (Sialorrhea Pediatric Xeomin Investigation — SIPEXI) [4]. Основную группу составляли дети в возрасте 6–17 лет. Исследование было поделено на две части: основной период, включающий скрининг и двойную слепую фазу (первая инъекция), и открытый период (ещё 3 повторные инъекции). После включения в исследование и рандомизации треть пациентов (72 ребёнка) получали инъекции плацебо, а две трети (148 детей) — ксеомин (международное название — IncobotulinumtoxinA). Инъекции выполняли в слюнные железы (СЖ) под ультразвуковым контролем в общей дозе, рассчитанной в зависимости от веса ребёнка. Результаты двойной слепой фазы показали значимое уменьшение выделения слюны в группе, получавшей инъекции ксеомина, по сравнению с группой плацебо через 4, 8, 12 и 16 нед после введения. Оценка проводилась по количественной методике определения скорости нестимулированного слюноотделения. Сходные изменения были выявлены при анализе шкалы общего впечатления от изменений. Результаты открытого периода исследования были ещё более разительными — каждое последующее введение ксеомина сопровождалось большими изменениями как при оценке скорости нестимулированного слюноотделения, так и по шкале общего впечатления от изменений. Это позволило авторам исследования сделать вывод о том, что применение повторных инъекций может быть оправдано для достижения долгосрочного улучшения при сиалорее у детей [12]. Профиль безопасности ксеомина был благоприятным — низкая частота нежелательных явлений (НЯ) в целом,

ни в одном случае не было отмечено серьёзного НЯ, связанного с терапией. Также отсутствовали значительные различия в частоте возникновения НЯ между группой плацебо и группой, получавшей ксеомин. В отличие от пациентов с ДЦП, при котором практика лечения сиалореи препаратами БТА уже становится рутинной, терапия этой проблемы у пациентов с МПС не имеет широкого распространения. Данные научных публикаций весьма редки, в основном имеют описательный характер. Описание успешного использования ботулинотерапии у больных МПС не встречается. Все вышеописанное послужило основанием для попытки использования ксеомина для коррекции хронической сиалореи у пациентов с МПС II типа. В данной публикации представлены 3 клинических случая успешной терапии хронической сиалореи у пациентов с МПС II типа. Все пациенты наблюдались в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в течение многих лет. Всем пациентам по рекомендованной стандартной схеме выполняли инъекционное введение в околоушную и подчелюстную СЖ с 2 сторон под ультразвуковым контролем в дозе, зависящей от веса ребёнка (таблица). При этом соотношение дозы препарата было 3 : 2 для околоушных и подчелюстных желёз соответственно. Именно такое распределение дозы позволяет избегать такого НЯ, как сухость полости рта. Для оценки выраженности сиалореи и её динамики после инъекций ксеомина применяли Шкалу оценки влияния слюнотечения (The Drooling Impact Scale — DIS), которая представляет собой опросник из 10 пунктов. Ответ на каждый вопрос ранжируется от 0 (нет изменений) до 10 баллов (наибольшие нарушения) по оценке родителей ребёнка [13]. Наибольшее значение по этой шкале составляет 100 баллов, что соответствует постоянно присутствующей хронической сиалорее с максимально выраженным негативным влиянием на ребёнка и ухаживающее лицо в течение последней недели перед заполнением опросника.

Дозы ксеомина для инъекций в СЖ при хронической сиалорее у детей
Doses of IncobotulinumtoxinA for injections into the salivary glands in chronic sialorrhea in children

Масса тела, кг Body weight, kg	Околоушная СЖ Parotid salivary gland, each side		Подчелюстная СЖ Submandibular salivary gland, each side		Суммарная доза (СЖ с двух сторон) Total dose, Units, salivary gland, from the other sides
	суммарная доза на одну СЖ, ЕД total dose per the one salivary gland, Units	объём раствора, мл solution volume, ml	суммарная доза на одну СЖ, ЕД total dose per the one salivary gland, Units	объём раствора, мл solution volume, ml	
≥ 12; < 15	6	0.24	4	0.16	20
≥ 15; < 19	9	0.36	6	0.24	30
≥ 19; < 23	12	0.48	8	0.32	40
≥ 23; < 27	15	0.60	10	0.40	50
≥ 27; < 30	18	0.72	12	0.48	60
≥ 30	22.5	0.90	15	0.60	75

Клинический пример 1

Мальчик И., 13 лет, диагноз: МПС II типа. Ребёнок наблюдается в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в течение 10 лет с момента постановки диагноза.

Ребёнок от 1-й беременности, протекавшей на фоне хронической фето-плацентарной недостаточности, железодефицитной анемии, угрозы прерывания на 7–8-й неделе. Роды срочные, физиологические. При рождении весо-ростовые показатели в пределах нормы, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. С первых месяцев жизни у больного фиксировались пупочная и пахово-мошоночная грыжа. Психо-предречевое и моторное развитие на 1-м году жизни соответствовало возрасту: голову удерживал с 2 мес, самостоятельно сидел и садился с 7 мес, самостоятельно ходил с 1 года 2 мес, первые слова произнес в 1 год. В течение последующих 3 лет у больного отмечались частые инфекционные заболевания, постепенное формирование множественного дизостоза, со 2-го года жизни появились признаки задержки психоречевого развития, постепенно начал формироваться характерный фенотип («гаргоилизм»). В 2 года 10 мес на основании клинических данных и лабораторной диагностики (повышенная экскреция гепарансульфата и дерматансульфата с мочой, протяжённая делеция, затрагивающая все экзоны гена *IDS* по результатам молекулярно-генетической диагностики (лаборатория наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ «МГНЦ им. академика Н.П. Бочкова») был установлен клинический диагноз МПС II типа (болезнь Хан-



Рис. 1. Ребёнок с МПС II типа с проявлениями хронической сialorrhea.

Fig. 1. The child with MPS type II with manifestations of chronic sialorrhea.

тера). В 3 года 3 мес инициирована патогенетическая ферментзаместительная терапия лекарственным препаратом идурсульфазой, на фоне которой отмечалась положительная динамика в виде уменьшения размера паренхиматозных органов, стабилизации состояния сердечно-сосудистой системы, снижения уровня гликозаминогликанов в моче. До 5 лет набирал моторные и психоречевые навыки: понимал обращённую речь, выполнял индукцию, знал несколько простых слов, ходил, бегал. Однако в дальнейшем у больного постепенно стала прогрессировать неврологическая симптоматика, он начал терять речевые, социальные навыки, навыки самообслуживания. Примерно с 7 лет также начали регрессировать двигательные навыки, перестал ходить в 8 лет 1 мес. В 9 лет 1 мес перенёс инфекционное заболевание, после которого потерял способность самостоятельно стоять, сидеть, переворачиваться. В 9 лет 7 мес у ребёнка впервые развился фокальный эпилептический приступ, являвшийся дебютом структурной фокальной эпилепсии. В дальнейшем на фоне противосудорожной терапии периодически приступы возобновлялись, в связи с чем проводилась коррекция терапии.

Нарушения глотания стали возникать у больного на 8-м году жизни в виде периодических появления поперхиваний, трудностей при употреблении жидкости, затем твёрдой пищи, впервые родители обратили внимание на сialorrhea. Симптомы имели волнообразный характер, эпизоды частых поперхиваний чередовались с относительно стабильными периодами. Со временем отмечалось их неуклонное прогрессирование: стал употреблять только протёртую пищу, даже дробно с трудом выпивал объём жидкости, соответствующий суточной физиологической потребности. Далее у мальчика участились и усугубились поперхивания, стал часто закашливаться при приёме пищи, кормления стали очень длительными. Несколько раз поперхивания приводили к аспирации пищи в дыхательные пути, что осложнялось возникновением аспирационных бронхитов, пневмоний. В итоге на фоне снижения объёма пищи и жидкости в течение дня, невозможности адекватного кормления у ребёнка сформировался дефицит веса, имелись симптомы обезвоживания. В возрасте 10 лет 9 мес ребёнку была выполнена гастростомия, после чего было скорректировано питание и определён необходимый объём жидкости с учётом суточной потребности. Коррекция питания улучшила состояние больного, симптомы обезвоживания исчезли, мальчик набрал вес. Однако у больного сохранялись трудности при проглатывании слюны, сialorrhea стала почти постоянным проявлением (**рис. 1**), сопровождалась частым кашлем, поперхиванием в дневное и ночное время, мацерацией кожных покровов вокруг рта, необходимостью частой санации верхних дыхательных путей отсосом и их повреждением от постоянного применения аппарата. Данные симптомы приводили к значительному снижению качества жизни как больного, так



Рис. 2. Ребёнок с МПС II типа через неделю после лечения хронической сialorrhea ксеомином.

Fig. 2. The child with MPS type II a week after treatment of chronic sialorrhea with the product Xeomin.

и ухаживавших за ним родственников. Оценка по шкале DIS составила 85 баллов.

Учитывая наличие выраженной сialореи, ребёнку в возрасте 12 лет 8 мес впервые была проведена ботулинотерапия в СЖ. После её проведения объём слюноотделения значительно снизился, кашель и поперхивания также стали более редкими, санация верхних дыхательных путей требовалась гораздо реже, ночной сон стал более продолжительным, улучшилось состояние кожных покровов вокруг рта. Эффект от проведенной терапии сохранялся в течение 3,5 мес, оценка по шкале DIS составила 65 баллов. В возрасте 13 лет 3 мес ботулинотерапия в СЖ была проведена повторно с выраженным положительным эффектом уже на 3-и сутки после инъекций (рис. 2). Оценка по шкале DIS после процедуры составила 40 баллов.

Клинический пример 2

Мальчик Д., 15 лет, диагноз: МПС II типа. Ребёнок наблюдается в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в течение 13 лет с момента постановки диагноза.

Ребёнок от 4-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания во II триместре и гестозом в III триместре. Семейный анамнез отягощён: дядя больного (брат матери) страдал МПС II типа, умер в возрасте 15 лет. Роды вторые срочные, физиологические. При рождении весо-ростовые показатели были в пределах нормы, оценка по шкале Апгар 5/8 баллов. Был выписан из родильного дома с диагнозом: «Гипокси-

чески-ишемическое поражение центральной нервной системы, натальная травма позвоночника, подвывих С1–С2 кпереди. Конъюгационная желтуха».

Психическое и моторное развитие на 1-м году соответствовали возрасту. Однако с первых месяцев жизни родители отмечали шумное носовое дыхание, в 6 мес появилась пупочная грыжа. На 2-м году жизни у мальчика стали огрубляться черты лица, в возрасте 1,5 лет было замечено ограничение подвижности в суставах, увеличение размера живота. В возрасте 1 года 11 мес ребёнок был обследован в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» Минздрава России. На основании данных анамнеза, фенотипических особенностей (изменения лица по типу «гаргоилизма», макро-, скафоцефалия, широкая запавшая переносица, пухлые губы, редкие зубы, шумное дыхание, густые жёсткие волосы, гиперстеническое телосложение, пупочная грыжа, выпуклый живот, короткие толстые пальцы, тугоподвижность в локтевых, коленных, голеностопных, лучезапястных суставах, гепатоспленомегалия) и обследования (концентрация гликозаминогликанов в моче составила 1214 ЦПХ ЕД/г креатинина (возрастная норма — 244 ЦПХ ЕД/г креатинина), снижение активности идуронатсульфатазы (2,1 нМ/мл/4 ч при норме 297–705 нМ/мл/4 ч) по результатам энзимодиагностики), молекулярно-генетической диагностики (вариант нуклеотидной последовательности с.598С>Т(р. Gln200*) в гемизиготном состоянии, приводящий к образованию преждевременного стоп-кодона в 5-м экзоне гена *IDS*) был выставлен диагноз: «МПС II типа (болезнь Хантера)».

В 3 года 1 мес была инициирована ферментзаместительная терапия препаратом идурсульфазой, и в последующие несколько лет на фоне её проведения отмечалась положительная динамика в состоянии сердечно-сосудистой, дыхательной систем, опорно-двигательного аппарата.

Однако, несмотря на проведение ферментзаместительной терапии, пациент продолжал часто болеть назофарингитами, аденоидитами, отитами. В 4 года у него стали появляться остановки дыхания во сне. По результатам осмотра оториноларинголога была обнаружена гиперплазия глоточной миндалины 3 степени. Результаты кардиореспираторного мониторинга указывали на синдром обструктивного апноэ во сне тяжёлой степени. В возрасте 5 лет больному была произведена аденотомия, после чего инфекции верхних дыхательных путей и отиты стали возникать гораздо реже, ночные апноэ исчезли.

В возрасте 6–7 лет у больного появились и стали прогрессировать нарушения поведения: агрессия, нарушение сна, беспокойство, капризность. Проводилась медикаментозная коррекция поведения (гидроксизин, перициазин). В 7 лет 4 мес была зафиксирована отрицательная динамика по данным магнитно-резонансной томографии головного и спинного мозга в виде усиления степени выраженности атрофи-

ческой вентрикуломегалии и сужения позвоночного канала с признаками минимальной компрессии передней стенки дурального мешка.

В последующие 3 года отмечалась постепенная утрата психоречевых и моторных навыков: ребёнок стал хуже понимать обращённую речь, меньше ходить, снизилась переносимость физических нагрузок, выносливость, начал поперхиваться при употреблении жидкости. Кроме того, возобновились и стали прогрессивно увеличиваться по частоте и длительности ночные апноэ. Затем остановки дыхания стали беспокоить больного и в дневное время. Повторный кардиореспираторный мониторинг вновь выявил тяжёлую степень обструктивных апноэ во сне. Эндоскопическое исследование показало, что уровень обструкции находился на уровне гортани в виде гиперплазии её слизистой оболочки. В 10 лет 10 мес в связи с постоянными эпизодами апноэ в дневное и ночное время по жизненным показаниям была выполнена трахеотомия с установкой трахеостомы. После проведения операции состояние мальчика улучшилось, апноэ исчезли, но отмечалось обильное отхождение отделяемого (мокрота, слюна) изо рта, трахеостомы, что требовало практически постоянной санации верхних дыхательных путей в дневное и ночное время. На 12-м году жизни отмечалось значительное прогрессирование нарушений глотания: мальчик стал ещё чаще поперхиваться жидкой и твёрдой пищей, терять в весе, периодически болел аспирационными бронхитами, пневмониями. В 12 лет 10 мес больному были проведены лапароскопическая хиатопластика, фундопликация по Ниссену и гастростомия.

После оперативного вмешательства кашель и поперхивания несколько уменьшились, однако из-за обильного отделяемого из верхних дыхательных путей всё равно сохранялись. Было выдвинуто предположение, что часть отделяемого является слюной, и предпринята попытка ботулинотерапии в СЖ. Оценка по шкале DIS до лечения составляла 93 балла. В 14 лет 11 мес ребёнку впервые была проведена ботулинотерапия в околоушные и подчелюстные СЖ с целью уменьшения сиалореи. Через несколько дней отмечалась положительная динамика в виде значительного уменьшения количества отделяемого при санации верхних дыхательных путей, что привело к улучшению качества жизни больного и его родственников. Оценка по шкале DIS после процедуры составила 57 баллов. Эффект от проведённой терапии отмечался в течение 4 мес, и затем вновь отмечалось ухудшение (оценка по шкале DIS 82 балла). При повторном введении ксеомина также наблюдалась положительная динамика (оценка по шкале DIS снизилась до 55 баллов). Длительность эффекта составила 5 мес.

Клинический пример 3

Мальчик А., 11 лет, диагноз: МПС II типа. Ребёнок наблюдается в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Мин-

здрава России в течение 8 лет с момента постановки диагноза.

Ребёнок от 3-й беременности, протекавшей физиологически. Роды 3-и срочные, физиологические. При рождении весо-ростовые показатели были снижены (масса 2900 г, рост 48 см), оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Состояние после рождения было удовлетворительным. Наблюдался у педиатра с диагнозом: «Задержка внутриутробного развития I степени по гипотрофическому типу». Также с 1-го месяца жизни отмечалась большая прибавка окружности головы (1 мес — 3,5 см, 2 мес — 2,5 см, далее большие прибавки сохранялись). В возрасте 5 мес был выставлен диагноз: «Гипертензионно-гидроцефальный синдром в стадии субкомпенсации», мальчик получал дегидратационную терапию. В 8 мес в ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России была проведена ликворошунтирующая операция. В процессе подготовки к оперативному вмешательству больному был верифицирован диагноз: «Врождённый порок сердца: вторичный дефект межпредсердной перегородки 4,0 мм в аневризме с увеличением правых отделов сердца. Относительная недостаточность трикуспидального клапана. Недостаточность кровообращения 0–1 степени», по поводу чего наблюдался кардиологом. В 1 год жизни в связи с отрицательной динамикой по данным ультразвукового исследования сердца был выставлен диагноз: «Инфекционный эндокардит», проведена антибактериальная терапия.

С 1-го года жизни наблюдался хирургом по поводу водянки левого яичка, был прооперирован. С 2 лет появились пупочная и пахово-мошоночная грыжа. С 1,5 лет наблюдается оториноларингологом по поводу аденоидов 2–3 степени. В 2 года впервые была проведена аденотомия. В дальнейшем отмечался рецидив гиперплазии аденоидов, формирование синдрома обструктивных апноэ сна. Также с 1 года жизни верифицирована гепатоспленомегалия.

Раннее моторное развитие протекало у мальчика с задержкой: голову удерживал с 5 мес, самостоятельно начал сидеть с 8 мес, ходить — с 1 года 4 мес. До 1,5 лет психоречевое развитие соответствовало возрасту, далее развивался с задержкой, медленно набирал социальные и речевые навыки, было ограничено понимание обращённой речи.

В возрасте 3 лет 11 мес в связи с многообразием клинической симптоматики, огрублением черт лица направлен неврологом на консультацию генетика с подозрением на наследственное заболевание. В 4 года 2 мес на основании повышения уровня гепарансульфата и дерматансульфата в моче, молекулярно-генетической диагностики (мутация в 3 экзоне *IDS* *Lis135Glu* в гомозиготном состоянии) больному был верифицирован диагноз МПС II типа.

В 4 года 4 мес ребёнок впервые поступил в отделение психоневрологии и психосоматической па-

тологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, где были проведены комплексное обследование и реабилитация ребёнка, а также назначена еженедельная пожизненная ферментозаместительная терапия идурсульфазой. Она была инициирована в возрасте 4 лет 10 мес. На фоне проводимого лечения отмечалась положительная динамика, мальчик стал реже болеть острыми респираторными вирусными заболеваниями, улучшилось носовое дыхание, ночные апноэ больше не повторялись, увеличился объём активных и пассивных движений в суставах, уменьшился размер паренхиматозных органов, снизился уровень гликозаминогликанов в моче. Мама стала отмечать, что произошёл скачок в психоречевом развитии, мальчик стал спокойнее, внимательнее, доброжелательнее, начал выполнять простые бытовые инструкции, в речи появились слоги, отдельные короткие слова.

Однако с течением заболевания родители ребёнка замечали ухудшение его поведения, он становился более заторможенным, агрессивным, упрямым. Также отмечался регресс приобретённых ранее навыков, он перестал понимать инструкцию, утерять речевые функции.

В возрасте 10 лет ребёнок упал с высоты собственного роста, после чего у него отмечались выраженная сонливость, вялость. По результатам компьютерной томографии головного мозга данных за внутричерепной объёмный процесс не было, установлен диагноз: «Закрытая черепно-мозговая травма, сотрясение головного мозга». После падения родители отметили регресс моторных навыков: стал хуже ходить, а затем вовсе перестал,росло нарушение глотания, стал часто поперхиваться жидкой и твёрдой пищей, закашливаться при приёме пищи, кормления стали очень длительными, появилось обильное выделение слюны.

В 10 лет 7 мес было принято решение о коррекции сиалореи с помощью ботулинотерапии. Оценка по шкале DIS до лечения составляла 93 балла. После того, как впервые была проведена ботулинотерапия в околоушные и подчелюстные СЖ, родители ребёнка отметили минимальную положительную динамику в виде незначительного уменьшения саливации (оценка по шкале DIS составила 89 баллов). В течение месяца симптоматика вернулась на прежний уровень. В 11 лет была предпринята повторная попытка введения ксеомина в СЖ под контролем ультразвуком. На 3-и сутки отмечался положительный эффект в виде значительного уменьшения слюноотечения у ребёнка (оценка по шкале DIS составила 63 балла).

Заключение

Сиалорея у пациентов с МПС II типа по мере прогрессирования заболевания даже на фоне ферментозаместительной терапии может становиться серьёзной медицинской проблемой, которая приводит

к тяжёлым осложнениям и значительно снижает качество жизни. Ботулинотерапия является эффективным терапевтическим подходом, который в значительной степени уменьшает проявления сиалореи. Результаты наших наблюдений показывают, что при МПС II типа применение ксеомина позволяет получить значимый эффект в снижении выраженности сиалореи в течение как минимум 3 мес у большинства пациентов. Крайне важно отметить, что в настоящее время в России можно выполнять инъекции для лечения хронической сиалореи в рамках официальных показаний для одного из препаратов БТА — ксеомина. Применяя этот препарат в рекомендованных дозах и схеме введения, можно проводить эффективное и безопасное лечение, которое при повторных инъекциях может быть использовано для достижения долгосрочного улучшения при хронической сиалореи у детей с МПС II типа.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fairhurst C.B., Cockerill H. Management of drooling in children. *Arch. Dis. Child. Educ. Pract. Ed.* 2011; 96(1): 25–30. <https://doi.org/10.1136/adc.2007.129478>
2. Dias B.L., Fernandes A.R., Maia Filho H.S. Sialorrhea in children with cerebral palsy. *J. Pediatr. (Rio J.)*. 2016; 92(6): 549–58. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2016.03.006>
3. Sürmelioglu Ö., Dağkiran M., Tuncer Ü., Özdemir S., Tarkan Ö., Çetik F., et al. The effectiveness of botulinum toxin type A injections in the management of sialorrhea. *Turk. Arch. Otorhinolaryngol.* 2018; 56(2): 111–3. <https://doi.org/10.5152/tao.2018.2411>
4. Berweck S., Bonikowski M., Kim H., Althaus M., Flatau-Baqué B., Mueller D., et al. Placebo-controlled clinical trial of incobotulinumtoxinA for sialorrhea in children: SIPEXI. *Neurology*. 2021; 97(14): e1425–36. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000012573>
5. Van Hulst K., Van Der Burg J.J., Jongerius P.H., Geurts A.C., Erasmus C.E. Changes in severity and impact of drooling after submandibular gland botulinum neurotoxin A injections in children with neurodevelopmental disabilities. *Dev. Med. Child Neurol.* 2020; 62(3): 354–62. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14391>
6. Lakraj A.A., Moghimi N., Jabbari B. Sialorrhea: anatomy, pathophysiology and treatment with emphasis on the role of botulinum toxins. *Toxins (Basel)*. 2013; 5(5): 1010–31. <https://doi.org/10.3390/toxins5051010>
7. Erasmus C.E., van Hulst K., Rotteveel J.J., Willemsen M.A., Jongerius P.H. Clinical practice: swallowing problems in cerebral palsy. *Eur. J. Pediatr.* 2012; 171(3): 409–14. <https://doi.org/10.1007/s00431-011-1570-y>
8. D'Avanzo F., Rigon L., Zanetti A., Tomanin R. Mucopolysaccharidosis type II: one hundred years of research, diagnosis, and treatment. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(4): 1258. <https://doi.org/10.3390/ijms21041258>
9. Mohamed S., He Q.Q., Singh A.A., Ferro V. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): Clinical and biochemical aspects of the disease and approaches to its diagnosis and treatment. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* 2020; 77: 71–117. <https://doi.org/10.1016/bs.acb.2019.09.001>
10. Núñez-Martínez P.M., García-Delgado C., Morán-Barroso V.F., Jasso-Gutiérrez L. Macroglossia congénita: características clínicas y estrategias de tratamiento en la edad pediátrica. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* 2016; 73(3): 212–6. <https://doi.org/10.1016/j.bm-himx.2016.03.003> (in Spanish)
11. Novak I., Morgan C., Fahey M., Finch-Edmondson M., Galea C., Hines A., et al. State of the evidence traffic lights 2019: systematic review of interventions for preventing and treating children with cerebral palsy. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2020; 20(2): 3. <https://doi.org/10.1007/s11910-020-1022-z>

12. Jost W.H., Steffen A., Berweck S. A critical review of incobotulinum-toxinA in the treatment of chronic sialorrhea in pediatric patients. *Expert Rev. Neurother.* 2021; 21(10): 1059–68. <https://doi.org/10.1080/14737175.2021.1979959>
13. Reid S.M., Johnson H.M., Reddihough D.S. The drooling impact scale: a measure of the impact of drooling in children with developmental disabilities. *Dev. Med. Child Neurol.* 2010; 52(2): e23–8. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2009.03519.x>

Информация об авторах:

Куренков Алексей Львович, доктор мед. наук, врач-невролог, зав. лаб. нервных болезней Центра детской психоневрологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей», 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7269-9100> E-mail: alkurenkov@gmail.com

Подклетнова Татьяна Владимировна, канд. мед. наук, врач-невролог, ст. науч. сотр. лаб. нервных болезней Центра детской психоневрологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей», 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6415-156X>

Бурсагова Бэлла Ибрагимовна, канд. мед. наук, врач-невролог отделения психоневрологии и психосоматической патологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей», 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8506-2064>

Information about the authors:

Alexey L. Kurenkov, MD, PhD, head of the Laboratory of nervous diseases of the Center of Child Psychoneurology, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-7269-9100> E-mail: alkurenkov@gmail.com

Tatyana V. Podkletnova, MD, PhD, senior researcher of the Laboratory of nervous diseases of the Center of Child Psychoneurology, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-6415-156X>

Bella I. Bursagova, MD, PhD, neurologist, Department of Psychoneurology and Psychosomatic Pathology, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-8506-2064>