

# ОГЛАВЛЕНИЕ

Коллектив авторов .....	5
Список сокращений и условных обозначений.....	6
Введение.....	7
<b>Глава 1.</b> История изучения мукополисахаридозов и актуальность проблемы.....	9
<b>Глава 2.</b> Патогенез, классификация и основные клинические проявления мукополисахаридозов .....	13
<b>Глава 3.</b> Характеристика основных типов мукополисахаридозов....	27
3.1. Мукополисахаридоз I типа.....	27
3.2. Мукополисахаридоз II типа.....	33
3.3. Мукополисахаридоз III типа .....	40
3.4. Мукополисахаридоз IV типа .....	49
3.5. Мукополисахаридоз VI типа .....	57
3.6. Мукополисахаридоз VII типа .....	67
3.7. Мукополисахаридоз IX типа .....	70
3.8. Мукополисахаридоз X типа .....	73
<b>Глава 4.</b> Дифференциальная диагностика мукополисахаридозов .....	82
4.1. Дифференциальная диагностика типов мукополисахаридоза на основании клинических признаков ..	82
4.2. Дифференциальная диагностика типов мукополисахаридоза на основании результатов лабораторного обследования .....	84
4.3. Дифференциальная диагностика мукополисахаридоза с фенотипически сходными заболеваниями.....	85
<b>Глава 5.</b> Лечение мукополисахаридозов.....	94
5.1. Ферментозаместительная терапия .....	94
5.2. Клиническая оценка проведения ферментозаместительной терапии .....	97
5.3. Результаты лечения больных с различными типами мукополисахаридоза в отделе клинической генетики Института Вельтищева.....	115

5.4. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при мукополисахаридозах . . . . .	122
5.5. Генная терапия . . . . .	135
<b>Глава 6. Медико-генетическое консультирование больных с мукополисахаридозами и членов их семей . . . . .</b>	<b>140</b>
Заключение . . . . .	144
Тестовые задания. . . . .	145
Ситуационные задачи. . . . .	154

## **ВВЕДЕНИЕ**

Настоящее учебное пособие для врачей основано не только на анализе современных данных литературы российских и зарубежных исследователей, но также на результатах многолетних (свыше 50 лет) собственных наблюдений более 450 больных с различными лизосомными болезнями накопления, подавляющее число которых представлено различными типами мукополисахаридозов.

Отдел клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю. Е. Вельтищева (Институт Вельтищева) – первое в России научно-клиническое подразделение, созданное по инициативе директора института – академика Ю.Е. Вельтищева и утвержденное приказом Министерства здравоохранения СССР в 1970 г. За прошедшие годы научный и врачебный коллектив отдела проделал колossalную работу по скрупулезному изучению фенотипов пробандов, определению точных дифференциально-диагностических критерии различных типов мукополисахаридоза (МПС) и других фенотипически схожих с ними болезней накопления (муколипидозов, ганглиозидозов, сфинголипидозов и пр.). Все эти годы коллектив отдела шел в ногу с мировыми научными разработками, затрагивающими проблемы современной диагностики, патогенетического лечения и профилактики МПС. Так, в отделе клинической генетики Института Вельтищева впервые в России было начато патогенетическое лечение ферментозамещающими препаратами больных с I, II, IV и VI типами МПС (синдромы Гурлер, Хантера, Моркио А и Марото-Лами). Следует заметить, что осуществлению этого тогда нового вида терапии предшествовала огромная подготовительная работа: прочитано большое количество лекций во многих городах Российской Федерации, в Институте Вельтищева проведены первые внутривенные введения ферментозамещающих препаратов с участием врачей и процедурных сестер из регионов (обучение на рабочем месте).

Учебное пособие для врачей иллюстрировано большим количеством наглядного материала: таблицами и фотографиями больных с различными типами МПС и другими болезнями накопления, находившихся на обследовании и лечении в отделе клинической генетики. Надеемся, что данное учебное пособие будет полезным для обучения и работы врачам-ординаторам многих специальностей: педиатрам, генетикам, неонатологам,

кардиологам, окулистам, гастроэнтерологам, неврологам, оториноларингологам, терапевтам.

*Благодарность: коллектив авторов учебного пособия для врачей благодарит родительскую ассоциацию «Синдром Хантера и другие редкие наследственные заболевания» и лично ее основателя и руководителя Снежсану Горчакову за предоставление изображений пациентов, полученных с их разрешения и информированного согласия.*

# Глава 3

## Характеристика основных типов мукополисахаридозов

### 3.1. МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ I ТИПА

[Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10): E76.0; Международная классификация болезней 11-го пересмотра (МКБ-11): 5C56.30; онлайн-сайт Mendelian Inheritance in Man® (OMIM): 607014, 607015, 607016]

#### Описание

МПС I — лизосомное мультисистемное заболевание, характеризующееся накоплением в тканях гликозаминогликанов, а именно гепарансульфата и дерматансульфата. Первые клинические наблюдения представила G.A. Hurler в 1919 г. [1]. Длительное время МПС I и МПС II рассматривались как одно заболевание. Только в 1970-е гг. появились сообщения о клинических и биохимических различиях этих типов мукополисахаридозов [2].

#### Распространенность

Частота среди новорожденных оценивается как 1:100 000. Повышенная частота была зарегистрирована в ряде стран Северной Европы, в Португалии, Саудовской Аравии, на Тайване [3].

#### Классификация

Выделяют три клинико-генетические формы/типа МПС I: тяжелую — синдром Гурлер (МПС I-H), промежуточную — синдром Гурлер–Шейе (МПС I-HS) и легкую — синдром Шейе (МПС I-S), в зависимости

от тяжести клинических проявлений и продолжительности жизни пациентов. Синдром Гурлер составляет около 70% всех случаев МПС I, синдром Гурлер–Шейе – около 20%, синдром Шейе – менее 10%. В то же время существует мнение, что низкая частота легкой формы может объясняться ее недостаточной диагностикой [4, 5].

## *Генетические данные*

Тип наследования – аутосомно-рецессивный. Мужчины и женщины болеют одинаково часто.

МПС I обусловлен мутациями гена *IDUA*, который кодирует  $\alpha$ -L-идуронидазу. Данный фермент обеспечивает гидролиз концевых остатков  $\alpha$ -L-идуроновой кислоты в процессе деградации дерматан- и гепарансульфатов. Ген *IDUA* картирован в хромосомном регионе 4p16.3, имеет размер 19 кб, содержит 14 экзонов. В гене *IDUA* выявлено более 350 различных вариантов мутаций, лежащих в основе МПС I. Чаще встречаются миссенс-мутации, нонсенс-мутации и мелкие делеции. Установлены наиболее распространенные патогенные мутации: c.1205G>A (p.Trp402Ter), c.1598C>G (p.Pro533Arg), c.152G>A (p.Gly51Asp) и c.208C>T (p.Gln70Ter). Последний вариант зарегистрирован как наиболее частый среди славянского населения РФ. Однако почти 1/3 мутаций являются уникальными. При исследовании групп пациентов показана ассоциация нуклеотидных вариантов, ведущих к нарушению функции протеина (LoF), с тяжелой формой МПС I и ассоциация миссенс- и инtronных вариантов с легкими формами болезни. Превалирует мнение, что в большинстве случаев результаты генетической диагностики дают основание предсказать тяжесть заболевания [3, 6–8].

## *Особенности патогенеза*

Недостаточность лизосомального фермента  $\alpha$ -L-идуронидазы ведет к нарушению гидролиза дерматансульфата и гепарансульфата, вызывая патологическое накопление указанных гликозаминогликанов в лизосомах клеток. Вследствие этого нарушаются функции жизненно важных органов и систем организма.

## *Клинические проявления*

МПС I характеризуется прогрессирующим течением и мультисистемными проявлениями. Синдром Гурлер (тяжелая форма) отличается ранней манифестацией, более быстрым прогрессированием и резким

ограничением продолжительности жизни (в среднем около 6 лет). Основные причины летального исхода: сердечная недостаточность, обструктивная болезнь легких и дыхательная недостаточность.

Начальные признаки заболевания появляются в первые недели/месяцы жизни ребенка. Клинические симптомы включают гарголоидный лицевой фенотип (широкий нос с плоским переносцем, крупные ноздри, выступающие надбровные дуги, округлые щеки, толстые губы, макроглоссия), макроцефалию, задержку роста, тугоподвижность суставов и формирование множественного дизостоза, помутнение роговицы и снижение слуха, дегенеративные изменения сердечных клапанов и кардиомиопатию, гепатосplenомегалию, пупочные и паховые грыжи, диффузную мышечную гипотонию, тяжелое нарушение психоречевого и статико-моторного развития (**рис. 2**, см. на цветной вклейке).

*Начальные признаки болезни.* Среди ранних признаков — постепенное огрубление черт лица, признаки обструкции верхних дыхательных путей (шумное дыхание, храп, апноэ во сне), повторные риносинуситы, отиты, грыжи. Нарушение слуха (и кондуктивного, и сенсоневрального происхождения) обычно выявляется в конце первого года или на втором году жизни. В этот же период диагностируют нарушения зрения, чаще — помутнение роговицы, а также аномалии рефракции, позже может появиться глаукома, ретинопатия, атрофия зрительных нервов.

*Поражение нервной системы.* Задержка развития детей, как правило, становится очевидной со второго полугодия жизни. Когнитивные нарушения имеют место и прогрессируют даже у детей, получивших ТГСК. В старшем возрасте одним из неврологических осложнений служит гидроцефалия [5, 9].

*Поражение сердца* встречается у большинства больных МПС I, наиболее часто (почти у 90% пациентов) наблюдается прогрессирующая патология клапанов сердца. Среди других нарушений — врожденные пороки сердца, сужение коронарных артерий и ишемическая болезнь сердца. Возраст появления клинических симптомов значительно варьирует; известны случаи очень раннего дебюта поражения сердечно-сосудистой системы до манифестации начальных признаков гарголоидного фенотипа.

*Поражение скелета* у больных проявляется замедлением роста длинных трубчатых костей, вальгусной деформацией коленных суставов, дисплазией тазобедренных суставов, гипоплазией тел позвонков, что ведет к кифосколиозу. Термином «множественный дизостоз» обозначают совокупность рентгенологических аномалий, возникающих в результате нарушения эндохондрального роста. Поражение костной системы в значительной степени обуславливает появление и прогрессирование других

характерных для МПС I симптомов — изменений лицевого фенотипа, обструкции дыхательных путей и др. [10].

*Проявления промежуточной и легкой форм МПС I.* При более легких формах — синдромах Гурлер–Шейе и Шейе — симптомы болезни менее выражены и возникают значительно позднее (**рис. 3, 4**, см. на цветной вклейке). При синдроме Шейе отсутствуют когнитивные расстройства. Продолжительность жизни пациентов обычно составляет около 20–30 лет. Так как не всегда удается четко разграничить указанные синдромы, высказывается мнение, что МПС I представляет собой спектр расстройств от легкой до тяжелой форм с множеством промежуточных фенотипов [9].

## Диагностика

Диагностика основана на результатах анализа клинических (особенно рано манифестирующих) симптомов и лабораторных данных.

*Лабораторная диагностика.* Диагностическое значение имеет повышение мочевой экскреции общих ГАГ, дерматан- и гепарансульфатов, отсутствие или снижение активности фермента  $\alpha$ -L-идуронидазы в лейкоцитах, фибробластах или высушенных пятнах крови, а также обнаружение биаллельных патогенных вариантов в гене IDUA. Следует учитывать родословную пациентов для своевременного определения группы высокого риска по МПС I, обоснования пренатальной или преimplантационной генетической диагностики или назначения таргетного диагностического исследования в периоде новорожденности.

*Неонатальный скрининг.* В связи с насущной необходимостью раннего выявления заболевания для назначения терапии обсуждается вопрос о возможности проведения массового неонатального скрининга на МПС I. Для диагностики предлагается в высушенных пятнах крови осуществлять определение ГАГ методом tandemной масс-спектрометрии или измерять активность фермента  $\alpha$ -L-идуронидазы. Результаты следует подтверждать определением фермента в лейкоцитах или сыворотке, анализом мочи на ГАГ и генетическим исследованием. При этом следует учитывать относительно частую встречаемость псевдодефицита  $\alpha$ -L-идуронидазы, не сопровождающегося накоплением ГАГ [7, 11].

## Патогенетическое лечение и его эффективность

Для лечения пациентов раннего возраста (до 2–2,5 лет) используют ТГСК. Кроме того, разработана патогенетическая ферментозаместительная терапия (препарат ларонидаза). Указанные методы лечения дают

возможность увеличить продолжительность и повысить качество жизни больных, снизить тяжесть клинических проявлений заболевания. Продолжаются исследования в области генной терапии на животных моделях путем доставки гена *IDUA* с помощью вирусных векторов [5, 7, 12].

В качестве примера приводим краткую выписку из истории болезни ребенка с МПС I, находившегося на обследовании и лечении в отделении клинической генетики Института Вельтищева.

## Наблюдение 1

Мальчик Н. В родословной случай спорадический, брак неродственный, старшие сестра и брат здоровы. Пробанд от третьей беременности, протекавшей с угрозой прерывания в I триместре, анемией в III триместре. Роды третьи, в срок. Масса тела при рождении 3040 г, длина 50 см. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Через 8 ч после рождения развилась дыхательная недостаточность, в течение 4 сут ребенок получал искусственную вентиляцию легких. Установлен диагноз: «внутриутробная пневмония, церебральная ишемия 2-й степени, синдром угнетения ЦНС».

Раннее развитие протекало с задержкой: сидит с 10 мес, ходит с 18 мес, с 2 лет начал произносить слоги и отдельные слова. С 10 мес была отмечена прогрессирующая кифотическая деформация позвоночника. В этом же возрасте была выявлена пупочная грыжа, а затем левосторонняя паховая грыжа; в 1,5 года проведено оперативное лечение. Тугоподвижность суставов стала беспокоить с 2-летнего возраста. В возрасте 3 лет на основании перечисленных данных, выраженного отставания психоречевого развития и грубых черт лица ортопедом было заподозрено наличие мукополисахаридоза.

Специальное лабораторное обследование проведено в лаборатории Медико-генетического научного центра: выявлено снижение уровня  $\alpha$ -L-идуронидазы в лейкоцитах (0,01 нМ/мг за 18 ч при норме 61–175,5 нМ/мг за 18 ч); во 2-м и 6-м экзонах гена *IDUA* обнаружены две мутации p.Gln70Term (Q70X) и c.705\_707delGGG в компаунд-гетерозиготном состоянии. У родителей мальчика подтверждено носительство мутаций гена *IDUA*, выявленных у пробанда. Таким образом, был установлен диагноз: «МПС I (синдром Гурлер)».

Ребенок в возрасте 3 лет направлен в Институт Вельтищева, где оформлено заключение консилиума с обоснованием назначения ферментозаместительной терапии препаратом ларонидаза (Альдуразим\*) по жизненным показаниям в дозе 100 Ед./кг еженедельно пожизненно, и через 2 мес по месту жительства начаты еженедельные инфузии препарата.

Далее мальчик наблюдался педиатром, ортопедом, неврологом, нейрохирургом и в возрасте 5 лет госпитализирован в отделение клинической

генетики Института Вельтищева для обследования в динамике. Состояние расценено как среднетяжелое по основному заболеванию. Физическое развитие низкое: рост соответствует 3–10-му центилю, масса тела – 10–25-му центилю, окружность головы – 90–97-му центилю. Фенотипические особенности ребенка: макроцефалия, выпуклый лоб, грубыe черты лица, макроглоссия, неправильный рост зубов, короткая шея, гипертрихоз, деформированные ушные раковины. Форма грудной клетки килевидная, наблюдается поясничный кифоз, тугоподвижность крупных суставов (локтевых, плечевых, коленных), а также мелких суставов кистей. Мышечный тонус близок к физиологическому. Отмечена пупочная грыжа (рецидив), печень пальпируется +3 см ниже края реберной дуги. Стул нормальный. Имеется ночной энурез.

Психологом констатирована задержка психоречевого развития – мальчик доступен простому контакту, говорит отдельные слова. Офтальмологом диагностировано помутнение роговицы 1–2-й степени, гиперметропия слабой степени. Консультация отоларинголога: носовое дыхание затруднено; выявлена гиперплазия глоточной миндалины 3-й степени, хронический аденоидит, хронический средний отит, тугоухость 2-й степени.

По данным компьютерной томографии грудной клетки выявлены признаки обструктивного бронхита; умеренные проявления легочно-arterиальной гипертензии. На магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга визуализирована картина гиподемиелизации белого вещества, внутренней гидроцефалии, истончения мозолистого тела. При эхокардиографии (ЭхоКГ) обнаружены дегенеративные изменения аортального клапана с недостаточностью 1+, дилатация корня аорты, дегенеративные изменения митрального клапана с недостаточностью 1,5+ без расширения полостей сердца и нарушения систолической и диастолической функции. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) подтверждено небольшое увеличение размеров печени, выявлены диффузные изменения ее паренхимы, аномалия формы и увеличение желчного пузыря, увеличение размеров селезенки и почек. Клинический и биохимический анализы крови и мочи – без патологических изменений.

Таким образом, у ребенка Н. при комплексном обследовании выявлено характерное для МПС I (синдром Гурлер) полисистемное поражение, включающее задержку психоречевого развития и роста, гарглоидный лицевой фенотип, S-образный грудопоясничный сколиоз и кифоз поясничного отдела позвоночника, множественные контрактуры суставов, пупочную грыжу, дегенеративные изменения клапанного аппарата сердца с дилатацией корня аорты, гепатосplenомегалию, помутнение роговицы 1–2-й степени и гиперметропию слабой степени, хронический слизистый средний отит и тугоухость 2-й степени.

Продолжается патогенетическая ферментозаместительная терапия препаратом ларонидаза (Альдуразим\*). Для улучшения состояния органов и систем, повышения качества жизни назначено дополнительное медикаментозное лечение (аминомасляная кислота, триметазидин, этилметилгидроксиридина сукцинат и др.) и рекомендованы средства медицинской реабилитации, в частности ортопедические изделия.

## **3.2. МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ II ТИПА**

(МКБ-10: E76.1; МКБ-11: 5C56.31; OMIM: 309900)

### *Описание*

МПС II, или синдром Хантера (Hunter), — X-сцепленное лизосомное мультисистемное заболевание, характеризующееся накоплением в тканях гликозаминогликанов, а именно гепарансульфата и дерматансульфата. Первые клинические наблюдения представил С. Hunter в 1917 г. [13]. Заболевание было отделено от мукополисахаридоза I типа и стало рассматриваться как отдельная нозология в 1978 г. [2].

### *Распространенность*

Частота среди новорожденных оценивается как 1:90 000 (Бразилия) — 1:260 000 (Португалия). В странах Восточной Азии случаи МПС II составляют около 50% всех мукополисахаридозов [3].

### *Классификация*

Выделяют две основные клинические формы: тяжелую, или невропатическую (60–75% случаев), и легкую — в зависимости от возраста начала заболевания и тяжести клинических проявлений. Основным критерием разграничения служит наличие или отсутствие прогрессирующего поражения центральной нервной системы. Ряд авторов указывает на континуум полиорганных симптомов МПС II от очень тяжелых до относительно легких фенотипов, отмечая, что и при легких формах постепенно происходит вовлечение ЦНС в патологический процесс [14, 15].

### *Генетические данные*

Тип наследования — X-сцепленный рецессивный; подавляющее большинство больных — мальчики. Отдельные случаи заболевания у девочек объясняются носительством мутантного гена *IDS* в сочетании