

**Н.Д. Вашакмадзе<sup>1</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>1, 2, 3</sup>, А.К. Геворкян<sup>1, 2</sup>, Л.М. Кузенкова<sup>1, 2</sup>, М.А. Бабайкина<sup>1</sup>, Н.А. Березнева<sup>1</sup>, Т.В. Подклетнова<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

## Патология сердца и сосудов у детей с мукополисахаридозом I типа

### Контактная информация:

Вашакмадзе Нато Джумберовна, заведующая отделением восстановительного лечения детей с болезнями сердечно-сосудистой системы НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 2. тел.: +7 (499) 134-08-15, e-mail: nato-nato@yandex.ru

Статья поступила: 26.04.2014 г., принята к печати: 21.07.2014 г.

В статье представлены современные литературные данные о частоте встречаемости, патогенезе, клинических проявлениях, диагностике и лечении жизнеугрожающих поражений сердечно-сосудистой системы при мукополисахаридозе (МПС) I типа. Мукополисахаридоз — редкое генетически детерминированное заболевание, имеющее хроническое прогрессирующее течение с широким спектром клинических проявлений. Особая актуальность болезни обусловлена ее тяжелым инвалидизирующим течением, развитием большого числа осложнений со стороны разных органов и систем (вплоть до их недостаточности), трудностями диагностики, а также высоким риском летального исхода еще в детском возрасте. Распространенность и тяжесть сердечно-сосудистых нарушений у таких пациентов очень высока. В настоящее время существуют два метода лечения пациентов с МПС, основанных на патофизиологии данного заболевания: трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, применяемая только у определенных пациентов, и ферментозаместительная терапия. Ранняя диагностика и своевременно начатое лечение позволяют улучшить состояние больных, облегчить течение заболевания, в том числе приостановить прогрессирование кардиологических нарушений.

**Ключевые слова:** мукополисахаридоз, кардиомиопатия, клапанный аппарат сердца, ферментозаместительная терапия, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток костного мозга, дети.

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (4): 16–22)

### ВВЕДЕНИЕ

Мукополисахаридоз I типа (МПС I) относится к лизосомным болезням накопления (МКБ-10: E76.0 Мукополисахаридоз I типа). Дефицит фермента α-L-идуронидазы определяет хроническое прогрессирующее течение заболевания с различными клиническими проявлениями: задержкой роста, умственной отсталостью,

поражением нервной системы, сердечно-легочными нарушениями, гепатоспленомегалией, множественными дизостозами, помутнением роговицы. Все вышеперечисленные признаки приводят к инвалидизации, а при тяжелом течении болезни — к летальному исходу [1].

В 1919 г. немецкий педиатр Гертруда Гурлер по рекомендации своего наставника — крупнейшего ученого

**N.D. Vashakmadze<sup>1</sup>, L.S. Namazova-Baranova<sup>1, 2, 3</sup>, A.K. Gevorkyan<sup>1, 2</sup>, L.M. Kuzenkova<sup>1, 2</sup>, M.A. Babaykina<sup>1</sup>, N.A. Berezneva<sup>1</sup>, T.V. Podkletnova<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow, Russian Federation

## Cardiovascular Pathology in Children with Type I Mucopolysaccharidosis

The article present current published data on the incidence rate, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and treatment of life-threatening conditions of the cardiovascular system at type I mucopolysaccharidosis (MPS). Mucopolysaccharidosis is a rare genetically determined disease with chronic progressive course and wide range of clinical manifestations. Specific relevance of the disease is justified by its severe incapacitating potential, development of a large number of complications of various organs and systems (up to failure), difficulty diagnosing and high risk of fatal outcomes as early as in childhood. Prevalence and severity of cardiovascular disorders in such patients is very high. Currently, there are two methods of treating MPS patients based on pathophysiology of this disease: transplantation of hemopoietic stem cells, which is used only in certain patients, and enzyme-replacement therapy. Early diagnosis and timely launched treatment help to improve condition of patients, attenuate the disease course, including termination of progression of cardiac disorders.

**Key words:** mucopolysaccharidosis, cardiomyopathy, valvular heart apparatus, enzyme replacement therapy, transplantation of hemopoietic bone marrow stem cells, children.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (4): 16–22)

Мейнхарда фон Пфаундлера (Meinhard von Pfandler) описала несколько пациентов с определенным типом «множественных абартов», преимущественно в области скелетной системы. Она же обратила внимание на психическую отсталость и помутнение роговицы у этих пациентов. В дальнейшем этот тип дизостоза получил название «Синдром Пфаундлера–Гурлер». Имеются данные, что подобное заболевание было описано в 1917 г. английским врачом Гунтером [2].

Синдром Пфаундлера–Гурлер имеет и второе название — гаргоилизм. Термин предложен в 1936 г. английским ученым Р.Эллис (R. Ellis), отметившим внешнее сходство лица больных с горгульями (фантастические фигуры которых в готической архитектуре украшали крыши домов и обычно служили водостоками; наиболее известны горгульи, установленные на Соборе Парижской Богоматери).

В 1962 г. консультант-офтальмолог Шейе (Scheie) описал пациентов, которые имели менее выраженный фенотип заболевания.

В настоящее время известно более 90 мутаций в гене, кодирующем лизосомный фермент  $\alpha$ -L-идуронидазу. Фермент участвует в катаболизме двух гликозаминогликанов (ГАГ) — дерматансульфата и гепарансульфата: именно эти вещества накапливаются в лизосомах при дефиците  $\alpha$ -L-идуронидазы, что приводит к развитию различных фенотипов болезни [3–5].

#### КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗА I ТИПА

В настоящее время выделяют три фенотипа болезни:

- синдром Гурлер (мукополисахаридоз IH — тяжелая форма);
- синдром Шейе (мукополисахаридоз IS — легкая форма);
- синдром Гурлер–Шейе (мукополисахаридоз IH/S — промежуточная форма).

Ген  $\alpha$ -L-идуронидазы (*IDUA*) локализован в сегменте 4p16.3. В Европейской популяции наиболее часто встречаются две мутации — Q70X и W402X.

Мукополисахаридоз относится к группе редких заболеваний [4, 5]. Это панэтническое заболевание с частотой встречаемости в популяции в среднем 1 на 90 000 живых новорожденных.

В 2008 г. D. Moore с соавт. опубликовали анализ по распространенности и выживаемости пациентов с МПС I в Великобритании за период с 1981 по 2003 г. Исследователями выявлена частота 1,07 на 100 000 населения [6].

Результаты некоторых наблюдений свидетельствуют о том, что показатели распространенности могут быть

занижены. В Тайване при скрининге 35 285 новорожденных снижение активности фермента и характерные мутации были выявлены у 1 на 17 643 новорожденных [7].

Частота синдрома Гурлер–Шейе в Португалии составляет 1,33, в Нидерландах — 1,19, в Австралии — 1,14 на 100 000 живых новорожденных. Реже отмечается встречаемость синдромов Гурлер и Шейе: соответственно, 1,05 и 0,28 на 100 000 детей [8]. В Германии распространенность синдрома Гурлер составляет примерно 0,69 случаев на 100 000 новорожденных. При этом средняя частота встречаемости всех пациентов с МПС составляет 3,4–4,5 на 100 000 [9].

Из трех клинических вариантов наиболее тяжелой формой является **синдром Гурлер** (рис. 1), для которого характерно прогрессирующее течение, приводящее к летальному исходу на первом десятилетии жизни в результате сердечно-легочных и неврологических нарушений.

Для основных проявлений заболевания характерны грубые черты лица, умственная отсталость, помутнение роговицы, тугоподвижность суставов. Начальные признаки болезни появляются уже на первом году жизни. При низком росте у детей отмечается пропорциональное телосложение, короткая шея, скафо-, макроцефалия, грубые черты лица, пухлые губы, широкие ноздри, запавшая переносица, гипертелоризм глаз, маленькие редкие зубы, макроглоссия (фенотип Гурлер). Кроме того, отмечается гипертрихоз, гепатоспленомегалия, нарушение слуха, пупочная и/или паховая грыжи. На поздних стадиях выявляют глухоту, слепоту и глубокую деменцию, уменьшение подвижности в крупных суставах, развитие обструктивного апноэ и сердечной недостаточности.

**Синдром Шейе** имеет более мягкую клиническую картину (рис. 2). Болезнь манифестирует в возрасте 3–5 лет. Пациенты имеют гиперстеническое телосложение с сильно развитой мускулатурой, черты лица грубые; характерен широкий рот с пухлыми губами, нижняя прогнатия, утолщение и натяжение кожи на пальцах. Постепенно развивается ограничение движений в суставах верхних конечностей. Наиболее выраженными все симптомы

**Рис. 1.** Пациент К., 6 лет 10 мес. Синдром Гурлер



**Рис. 2.** А — Пациентка А., 6 лет, синдром Шейе. Б — Пациентка З., 11 лет, синдром Шейе. Рука в форме «когтистой лапы»



**Рис. 3 А, Б.** Внешний вид пациента 7 лет с синдромом Гурлер–Шейе



болезни становятся к периоду полового созревания. Возможно повышенное оволосение, короткая шея.

Мукополисахаридоз тип IH/S, так называемая промежуточная форма (**синдром Гурлер–Шейе**), характеризуется тугоподвижностью суставов, низкорослостью, помутнением роговицы (рис. 3).

Первые симптомы болезни появляются к возрасту 3–8 лет, после чего темпы роста ребенка снижаются, обуславливая низкорослость. Телосложение пациентов диспропорциональное. Умеренно снижена подвижность в суставах, определяются дистозы, килевидная грудная клетка, кифосколиоз, скафо- и макроцефалия. Характерны частые респираторные инфекции в виде ринитов, отитов, а также обструкции дыхательных путей. Выражена задержка темпов психоречевого развития; позже появляется глубокая деменция, туннельный синдром (синдром запястного канала), сообщающаяся гидроцефалия, гепатоспленомегалия, пахово-мошоночные и пупочные грыжи [4, 10, 11].

### **СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ**

Поражение сердечно-сосудистой системы имеет место при всех типах мукополисахаридозов, но особенно часто при МПС I (а также II и VI типов).

Распространенность тяжелой сердечно-сосудистой патологии у пациентов с МПС высока и составляет от 60 до 100%. Наиболее частой причиной преждевременной смерти детей с МПС, не получающих лечение, являются респираторные и кардиологические осложнения, в том числе остановка сердца, внезапная смерть от аритмии (включая полную атриовентрикулярную блокаду и тромбоз коронарных сосудов [12, 13]. Кроме того, причиной преждевременной смерти может стать развитие сердечной недостаточности [14–18].

Интересен тот факт, что патологические изменения сердечно-сосудистой системы не были описаны в докладах Хантера и Гурлер [2, 19]. Только в 1965 г. Виктор Маккьюсик, выдающийся медицинский генетик, создал классификацию МПС и обратил внимание на кардиологические нарушения при метаболических болезнях накопления [12, 13].

В основе патогенеза изменений сердечно-сосудистой системы лежит инфильтрация тканей и структур сердца гликозаминогликанами (ГАГ) в области клапанного аппарата (створки, фиброзное кольцо, сухожильные хорды), эндокарда, миокарда, стенок коронарных артерий, аорты.

Гепаран-, дерматан-, хондроитин- и кератан-сульфатированные ГАГ являются естественными составля-

щими клапанов сердца и магистральных сосудов. Последние исследования выявили изменения в метаболизме ГАГ при таких патологических процессах, как миксоматоз митральных клапанов [20], аневризма аорты и атеросклеротическое изменение сосудистой сети. Дерматан-сульфатированные ГАГ являются компонентом нормальной ткани клапанов сердца [21], что объясняет поражение клапанов сердца в случае МПС I вследствие высокой тропности дерматан-сульфатированных ГАГ к тканям и структурам клапанов [16].

Механизмы, посредством которых накопленные гепаран-сульфатированные протеоглики и сопутствующие интерстициальные клетки сосудов влияют на сосудистую сеть магистральных сосудов и коронарных артерий при МПС I (изменения при МПС, связанные с гепаран-сульфатированными отложениями), остаются неизвестными. По одной из гипотез, роль ГАГ в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы обусловлена инициацией воспалительного процесса путем активации Toll-подобного рецептора 4, ведущей к повышению активности протеаз [21–23].

Накопление частично деградированных гликозаминогликанов приводит к утолщению и дисфункции клапанов сердца, гипертрофии, нарушению проводимости, поражению коронарных артерий и других сосудов.

У детей с синдромом Гурлер происходит отложение ГАГ в ткани сердца, что часто служит причиной их смерти в первые десять лет жизни. Поражение сердца у пациентов с синдромами Гурлер–Шейе и Шейе, как правило, протекает легче, и они доживают до взрослого возраста.

Клапаны сердца (чаще митральный и аортальный) утолщаются из-за отложений ГАГ, в результате возникает либо регургитация на клапане, либо препятствие току крови (клапанный стеноз). Вследствие отложений ГАГ происходит гипертрофия самой мышечной ткани сердца и уменьшение ее эластичности по сравнению с нормальной тканью сердца. Важно, что накопление ГАГ приводит к диффузному сужению просвета коронарных артерий — сосудов, питающих непосредственно саму ткань сердца. Сужение коронарных артерий от средней до тяжелой степени может начаться в течение первого года жизни, а к 5 годам возможно развитие полной обструкции коронарных артерий. Внезапная смерть от обструкции коронарной артерии может произойти как во время эпизода острой респираторной инфекции, так и во время колебаний артериального давления.

Наиболее тяжело сердечно-сосудистая система поражается при синдроме Гурлер. Характерна острая кардиомиопатия, связанная с эндокардиальным фиброэластозом, которая может стать причиной смерти. Часто наблюдаются изменения клапанов сердца, миокарда, эндокарда, крупных артерий и коронарных артерий; выявляется кардиомегалия, необструктивная гипертрофическая кардиомиопатия; клинически диагностируется артериальная гипертензия вследствие поражения магистральных сосудов.

Менее выраженные изменения отмечаются при синдроме Гурлер–Шейе — характерно среднетяжелое поражение клапанного аппарата в сочетании с застойной сердечной недостаточностью.

Для синдрома Шейе также характерно среднетяжелое течение заболевания: отмечаются изменения клапанов сердца, миокарда, эндокарда, крупных артерий и коронарных артерий, кардиомегалия без признаков застойной сердечной недостаточности [24, 25].

У пациентов с быстро прогрессирующим тяжелым течением МПС I (синдром Гурлер) поражение сердечно-сосудистой системы обычно развивается в более раннем возрасте, а при медленно прогрессирующих формах (синдромы Гурлер–Шейе и Шейе) может проявиться позднее. Тем не менее поражение сердца носит характер равномерно нарастающего процесса, при котором частота и тяжесть заболевания увеличиваются с течением времени [14, 16, 17, 26].

Прогрессирующее утолщение и уплотнение створок клапанов приводит к появлению митральной и аортальной регургитации, которая может стать гемодинамически значимой на более поздних стадиях болезни. Регургитация на митральном клапане чаще всего встречается у больных тяжелой формой МПС I [10]. В связи с продолжающимся накоплением субстрата в сердце могут развиваться кардиомиопатия, внезапная смерть от аритмии, поражение коронарных артерий, внезапная остановка сердца. У небольшой группы людей с тяжелым течением МПС I отмечается раннее начало фатального эндокардиофиброэластоза.

Приблизительно у 88% пациентов с более легким течением МПС I поражение сердца происходит в среднем в возрасте 11,7 лет [27]. Для него характерно прогрессирующее поражение митрального и аортального клапанов с регургитацией и/или стенозом, при которых может потребоваться замена клапана. Поражение аортального клапана чаще всего встречается при более легком течении МПС I, чем при тяжелом, однако у некоторых пациентов поражаются все клапаны [10].

По данным большинства исследований, недостаточность клапанов сердца встречается чаще, чем стеноз, а митральный клапан поражается чаще, чем аортальный. В основном клапаны левой половины сердца (митральный и аортальный) поражаются серьезнее, чем клапаны правой половины сердца (трикуспидальный и легочный) [14, 16, 27].

При поражении митрального клапана его створки значительно утолщаются, преимущественно по краям, и приобретают плотность, как у хрящей. В подклапанном аппарате митрального клапана происходит укорочение сухожильных хорд и утолщение папиллярных мышц, что приводит к изменению размеров, формы и плохой подвижности створок клапана. Часто в области митрального кольца происходит отложение кальцификатов [28]. Сходную картину прогрессирующего утолщения и дисфункции имеет аортальный клапан. Стеноз или недостаточность клапана может привести к перегрузке левого предсердия и/или левого желудочка, дилатации левого желудочка, гипертрофии левого желудочка и в результате к систолической и диастолической дисфункции, возникающей в старшем возрасте на поздних стадиях болезни. По данным литературы, утолщение клапанов сердца в сочетании с их дисфункцией отмечается более чем у 80% пациентов с МПС I (включая медленно прогрессирующие формы) [27, 28].

При МПС I часто встречается сужение и/или окклюзия коронарных артерий [28, 29]. Достаточно рано может произойти диффузное отложение ГАГ в интиме больших эпикардиальных коронарных артерий, особенно при быстро прогрессирующих формах болезни, приводя к значительному сужению сосудов [30]. У 30% пациентов с МПС I описано диффузное сужение грудного и брюшного отделов аорты [30, 31]. Сужение может произойти в области перешейки аорты — наиболее типичной для коарктации, поэтому может потребоваться хирургическое вмешательство.

В связи с сужением артерий у таких пациентов клиническим симптомом является артериальная гипертензия [30].

При МПС I отмечается расширение восходящей части аорты и значительное уменьшение эластичности стенок аорты. Это приводит к негативному воздействию гликозаминогликанов на синтез тропоэластина, что в свою очередь ведет к уменьшению синтеза эластина и изменению его структуры [30, 31].

По данным отдельных исследователей, сердечная недостаточность наблюдается в течение первых недель жизни у пациентов с синдромом Гурлер, хотя у большинства детей не отмечается никакой кардиальной симптоматики. При физикальном обследовании выявляются сердечные шумы, однако их отсутствие не исключает поражения сердца. При сужении аорты на определенном участке (например, в грудном отделе) вследствие характерных отложений в ее стенках отмечается повышение артериального давления в сосудах головы и шеи при нормальных значениях на нижних конечностях [31].

По мере взросления пациентов камеры сердца становятся больше, прогрессирует недостаточность и/или стеноз клапанов, что приводит к нарушению функции сердца. Сердечная недостаточность может развиваться по причине избыточной работы сердца, связанной с регургитацией на клапане или недостаточным кровоснабжением органа через суженные коронарные артерии. Инфильтрация гликозаминогликанов проводящей системы сердца может стать причиной развития потенциально летальной аритмии (полной блокады сердца) и потребовать установки постоянного пейсмекера [25, 32].

### **ДИАГНОСТИКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ**

Своевременная диагностика патологии сердечно-сосудистой системы пациентов с МПС может быть затруднена по разным причинам. Надо отметить, что физикальный осмотр бывает осложнен особенностями возраста, физических данных (множественные дизостозы и контрактуры в конечностях затрудняют измерение артериального давления и частоты пульса; короткая шея препятствует оценке шума над сосудами шеи), а также снижением интеллекта. Аускультация сердца затруднена из-за выраженных дыхательных нарушений.

Из неинвазивных методов обследования приоритетными являются эхо- и электрокардиографическое (ЭхоКГ, ЭКГ). Эти универсальные, достаточно простые в использовании и экономически эффективные инструментальные методы дают возможность оценить анатомические и функциональные особенности сердца, выявить нарушения со стороны проводящей системы. Использование доплеровского сканирования при ЭхоКГ позволяет оценить параметры гемодинамики. Проводить исследования необходимо не реже 1 раза в 12 мес.

Магнитно-резонансная и компьютерная томография (КТ) не используются в плановом порядке у детей. Применение ограничено из-за необходимости седации и противопоказано при наличии имплантированных устройств. Метод КТ-ангиографии имеет относительно высокий уровень облучения, а также неоптимален в оценке морфологии и гемодинамики клапанного аппарата сердца.

### **ЛЕЧЕНИЕ МПС**

На сегодняшний день используются два патогенетических метода лечения пациентов с МПС: трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, имеющая определен-

ные ограничения применения, и ферментозаместительная терапия (ФЗТ).

- Трансплантация костного мозга проводится до достижения пациентами возраста 2,5 лет; ведет к уменьшению размеров печени и селезенки, улучшению функций дыхательной и сердечно-сосудистой системы.

Успешное использование данного метода в ряде случаев предотвращает прогрессирование заболевания и является оптимальным при условии выполнения в раннем детстве. Донорские клетки продуцируют дефицитный энзим в кровь, тем самым приостанавливая дальнейшее развитие болезни. Аллогенная трансплантация костного мозга от сиблинга или альтернативного донора при МПС частично улучшает и стабилизирует состояние больных, продлевая жизнь [33]. Метод успешно применяется для метаболической коррекции нарушений МПС в течение последних 30 лет [26] и имеет наиболее благоприятный эффект при быстро прогрессирующем течении болезни, в частности при синдроме Гурлер, значительно увеличивая выживаемость и сдерживая темпы развития заболевания [34].

По данным Е.А. Braunlin с соавт., через 1 год после лечения отмечается положительная динамика таких кардиологических нарушений, как тахикардия, сердечная недостаточность; постепенно улучшается функция миокарда, проходимость коронарных артерий. Однако, клапанный аппарат сердца остается интактным к лечению, и проявления могут прогрессировать [29, 35].

G. Malm с соавт. описали клиническую картину 6 детей с тяжелым течением синдрома Гурлер, которым была проведена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в Швеции, за 10-летний период. Средний возраст детей во время трансплантации составил 11 мес. При динамическом наблюдении у пациентов не отмечалось умственных нарушений, однако поражения клапанов сердца постепенно прогрессировали, а в дальнейшем понадобились ортопедические операции на позвоночнике, тазобедренном суставе [36].

- Ферментозаместительная терапия проводится ларонидазой (Альдуразим; код АТХ А16АВ05) — рекомбинантной формой человеческой альфа-L-идуронидазы, производимой с использованием технологии рекомбинантной ДНК в клеточной культуре китайских хомячков. ФЗТ предназначена для восстановления уровня ферментной активности, достаточной для гидролиза накопленных гликозаминогликанов, и предотвращения их дальнейшего отложения в тканях. После введения ларонидазы препарат быстро выводится из системного кровотока и поглощается клетками, поступая в лизосомы через маннозо-6-фосфатные рецепторы. Рекомендованный режим дозирования: еженедельное введение по 100 ЕД/кг в виде внутривенной инфузии. Препарат необходимо использовать перед трансплантацией костного мозга, непосредственно после нее, а также после трансплантации от гетерозиготного донора при неполном вытеснении клеток реципиента донорскими клетками.

В нескольких исследованиях зафиксирован эффект ФЗТ на измененную структуру сердца и его функции у пациентов с МПС [17, 22]. Долговременная ФЗТ сохраняет, а в некоторых случаях может улучшить систолическую функцию левого желудочка и приостановить прогрессирование гипертрофии в нем у взрослых и детей с МПС I и II типа [22, 37].

Тем не менее ФЗТ не влияет на степень утолщения и функцию сердечного клапана (стеноз, регургитация)

у пациентов с МПС I, II и VI типа. Была отмечена стабилизация поражения клапанов у отдельных пациентов в течение ограниченного периода исследования [17, 22, 37].

Результаты последней работы O. Gabrielli с соавт. позволили сформулировать предположение, что раннее использование ФЗТ может предотвращать и/или смягчать патологию сердца в виде утолщения клапанов и их дисфункции [38]. В клиническом примере показано, как лечение, примененное в раннем возрасте, существенно повлияло на задержку прогрессирования клинических симптомов заболевания. Диагноз МПС I был поставлен мальчику в 3-дневном возрасте; ФЗТ начата с 5-месячного возраста. В то же время старшая сестра пациента начала получать препарат лишь в возрасте 5 лет. При сравнении клиничко-лабораторных и инструментальных данных описываемого пациента в 5-летнем возрасте с данными его сестры в этом же возрасте обнаружено, что у ребенка росто-весовые показатели были в пределах нормы; спленогепатомегалия, скелетные аномалии и поражение сердечно-сосудистой системы отсутствовали. Отмечалось умеренное огрубение черт лица. Единственным признаком МПС I было легкое помутнение роговицы, впервые выявленное у него в возрасте 12 мес [38].

Клинические исследования среди пациентов с МПС I показали, что ларонидаза является безопасным и эффективным препаратом, улучшает функцию дыхания, подвижность суставов, способность ходить; повышает качество жизни. К сожалению, не все нарушения со стороны сердечно-сосудистой, центральной нервной и костно-суставной системы полностью купируются.

Полиморфная клиническая картина у пациентов с МПС обуславливает необходимость комплексного подхода к лечению и широкое использование симптоматической терапии. Для ее проведения применяются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента,  $\beta$ -блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, диуретики.

Коррекция сердечно-сосудистой недостаточности, артериальной гипертензии проводится с использованием рекомендованных методов лечения детской кардиологии. По показаниям решается вопрос о необходимости хирургической коррекции. Частые респираторные инфекции обуславливают целесообразность проведения вакцинации пациентов против пневмококковой и гемофильной инфекции.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Редкая лизосомная болезнь накопления — мукополисахаридоз — характеризуется хроническим прогрессирующим течением с различными клиническими проявлениями, приводящими к инвалидизации, и зачастую сопровождается патологическими изменениями сердца и сосудов.

В большинстве случаев при синдроме Гурлер уже в раннем возрасте отмечаются изменения клапанов сердца, миокарда, эндокарда, крупных и коронарных артерий; выявляется кардиомегалия, необструктивная гипертрофическая кардиомиопатия; клинически диагностируется артериальная гипертензия вследствие поражения магистральных сосудов.

Синдром Гурлер–Шейе обычно отличается более мягким течением, однако при нем также выявляются поражения клапанного аппарата.

При синдроме Шейе наблюдаются изменения клапанов сердца, миокарда, эндокарда, крупных артерий и коронарных артерий, кардиомегалия.

genzyme

A SANOFI COMPANY

Серьезное  
заболевание  
может играть  
в прятки

10

9

8

7

**МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ I ТИПА**

**КИСТЕВОЙ ТУННЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ**

**СКОВАННОСТЬ В СУСТАВАХ**

**ДЕФОРМАЦИИ СКЕЛЕТА**

**ГРЫЗКИ**

**Каждый день имеет значение**

Ранняя диагностика болезни и своевременное начало специфической терапии позволяют избежать формирования пороков сердца и кардиомиопатии.

Все дети с мукополисахаридозами должны находиться под постоянным наблюдением специалиста-кардиолога. При наличии признаков недостаточности кровообращения показано назначение симптоматического лечения. В случае интеркуррентных заболеваний необходима

профилактика инфекционного эндокардита. При наличии показаний проводится оперативное лечение порока сердца.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Muenzer J., Wraith J.E., Clarke L.A. International Consensus Panel on Management and Treatment of Mucopolysaccharidosis I. Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. *Pediatrics*. 2009; 123 (1): 19–29.
- Hurler G. Über einen Typ multipler Abartungen, vorwiegend am Skelettsystem. *Zeitschrift für Kinderheilkunde*. 1919; 24: 220.
- Beesley C.E., Meaney C.A., Greenland G., Adams V., Vellodi A., Young E.P., Winchester B.G. Mutational analysis of 85 mucopolysaccharidosis type I families: frequency of known mutations, identification of 17 novel mutations and in vitro expression of missense mutations. *Hum Genet*. 2001; 109: 503–511.
- Атлас редких болезней. Под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой. М.; *ПедиатрЪ*. 2013. 304 с.
- Stenson P.D., Ball E.V., Mort M., Phillips A.D., Shiel J.A., Thomas N.S., Abeyasinghe S., Krawczak M., Cooper D.N. Human Gene Mutation Database (HGMD): 2003 update. *Hum Mutat*. 2003; 21: 577–581.
- Moore D., Connock M.J., Lavery Ch. The prevalence of and survival in Mucopolysaccharidosis I: Hurler, Hurler–Scheie and Scheie syndromes in the UK. *Orphanet J Rare Dis*. 2008; 3: 24.
- Lin S.-P., Lin H.-Y., Wang T.-J. A pilot newborn screening program for Mucopolysaccharidosis type I in Taiwan. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2013; 8 (1): 147.
- Pinto R., Caseiro C., Lemos M. et al. Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. *European Journal of Human Genetics*. 2004; 12: 87–92.
- Baehner F.I., Schmiedeskamp C., Kampmann C., Beck M. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. *Inherit Metab Dis*. 2005; 28 (6): 1011–1017.
- Neufeld E.F., Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. Scriver CR, Beaudet ALS, Sly WS, Valle D. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. 38th Berkshire. *England McGraw-Hill Co Inc*. 2001. P. 3421–3452.
- Neufeld E.F., Muenzer J. In *The metabolic and molecular bases of inherited diseases*. 8th ed. *New York: McGraw-Hill*. 2001. P. 3421.
- McKusick V.A. The nosology of the mucopolysaccharidoses. *Am J Med*. 1969; 47: 730–747.
- McKusick V.A., Kaplan D., Wise D. et al. The genetic mucopolysaccharidoses. *Medicine (Baltimore)*. 1965; 44: 445–483.
- Chen M.R., Lin S.P., Hwang H.K., Yu C.H. Cardiovascular changes in mucopolysaccharidoses in Taiwan. *Acta Cardiol*. 2005; 60: 51–53.
- Donaldson M.D.C., Pennock C.A. et al. Hurler syndrome with cardiomyopathy in infancy. *J Pediatr*. 1989; 114: 430.
- Dangel J.H. Cardiovascular changes in children with mucopolysaccharide storage diseases and related disorders — clinical and echocardiographic findings in 64 patients. *Eur J Pediatr*. 1998; 157: 534–538.
- Fesslova V., Corti P., Sersale G. et al. The natural course and the impact of therapies of cardiac involvement in the mucopolysaccharidoses. *Cardiol Young*. 2009; 19: 170–178.
- Wippermann C.F., Beck M., Schranz D., Huth R., Michel-Behnke I., Jungst B.K. Mitral and aortic regurgitation in 84 patients with mucopolysaccharidoses. *Eur J Pediatr*. 1995; 154: 98–101.
- Hunter C. A rare disease in two brothers. *Proc R Soc Med*. 1917; 10 (Sect Study Dis Child): 104–116.
- Grande-Allen K.J., Griffin B.P., Ratliff N.B., Cosgrove D.M., Vesely I. Glycosaminoglycan profiles of myxomatous mitral leaflets and chordae parallel the severity of mechanical alterations. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42: 271–277.
- Latif N., Sarathchandra P., Taylor P.M., Antoniw J., Yacoub M.H. Localization and pattern of expression of extracellular matrix components in human heart valves. *J Heart Valve Dis*. 2005; 14: 218–227.
- Braunlin E.A., Berry J.M., Whitley C.B. Cardiac findings after enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis type I. *Am J Cardiol*. 2006; 98: 416–418.
- Simonaro C.M. Cartilage and chondrocyte pathology in the mucopolysaccharidoses: the role of glycosaminoglycan-mediated inflammation. *J Pediatr Rehabil Med*. 2010; 3: 85–88.
- Butman S.M., Karl L., Copelands J.G. Combined aortic and mitral valve replacement in an adult with Scheie's disease. *Chest*. 1989; 96: 209.
- Chen Jing. Shanghai Jiao Tong Univ, Shanghai Childrens Med Ctr, Sch Med, Shanghai 200127, Major Concepts: Pharmacology; Metabolism; Medical Genetics (Allied Medical Sciences). Peoples R China ISSN: 1003–9406.
- Krivit W., Pierpont M.E., Ayaz K. et al. Bone-marrow transplantation in the Maroteaux-Lamy syndrome (mucopolysaccharidosis type VI). Biochemical and clinical status 24 months after transplantation. *N Engl J Med*. 1984; 311: 1606–1611.
- Thomas J.A., Beck M., Clarke J.T.R., Cox G.F. Childhood onset of Scheie syndrome, the attenuated form of mucopolysaccharidosis I. *J Inherit Metab Dis*. 2002; 33: 421–427.
- Renteria V.G., Ferrans V.J., Roberts W.C. The heart in the Hurler syndrome. Gross, histologic and ultrastructural observations in five necropsy cases. *Am J Cardiol*. 1976; 38: 487–501.
- Braunlin E.A., Rose A.G., Hopwood J.J., Candel R.D., Krivit W. Coronary artery patency following long-term successful engraftment 14 years after bone marrow transplantation in the Hurler syndrome. *Am J Cardiol*. 2001; 88: 1075–1077.
- Wraith J.E. The mucopolysaccharidoses: a clinical review and guide to management. *Arch Dis Child*. 1995; 72: 263–267.
- Hinek A., Wilson S.E. Impaired elastogenesis in Hurler disease. Dermatan sulfate accumulation linked to deficiency in elastinbinding protein and elastic fiber assembly. *Am J Pathol*. 2000; 156: 925–938.
- Dilber E., Celiker A., Karagoz T., Kalkanoglu H.S. Permanent transfemoral pacemaker implantation in a child with Maroteaux Lamy syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2002; 25: 1784–1785.
- Fleming D.R., Hensee-Downey P.J., Ciocci G. et al. The use of partially HLA-mismatched donors for allogeneic transplantation in patients with mucopolysaccharidosis 1. *Pediatric Transplantation*. 1998; 2 (4): 299–304.
- Orchard P.J., Blazar B.R., Wagner J., Charnas L., Krivit W., Tolar J. Hematopoietic cell therapy for metabolic disease. *J Pediatr*. 2007; 151: 340–346.
- Braunlin E.A., Stauffer N.R., Peters C.H. et al. Usefulness of bone marrow transplantation in the Hurler syndrome. *Am J Cardiol*. 2003; 92: 882–886.
- Malm G., Gustafsson B., Berglund G. et al. Outcome in six children with mucopolysaccharidosis type IH, Hurler syndrome, after haematopoietic stem cell transplant ation (HSCT). *Acta Paediatr*. 2008; 97: 1108–1112.
- Okuyama T., Tanaka A., Suzuki Y. et al. Japan Elaprase Treatment (JET) study: idursulfase enzyme replacement therapy in adult patients with attenuated Hunter syndrome (mucopolysaccharidosis II, MPS II). *Mol Genet Metab*. 2010; 99: 18–25.
- Gabrielli O., Clarke L.A., Bruni S., Coppa G.V. Enzyme-replacement therapy in a 5-month-old boy with attenuated presymptomatic MPS I: 5-year follow-up. *Pediatrics*. 2010; 125: e183–e187.