

Мукополисахаридоз I типа: новая технология лечения — ферментозамещающая терапия

А.Н. Семячкина, П.В. Новиков, Е.Ю. Воскобоева, М.И. Яблонская, М.Б. Курбатов, М.Н. Харабадзе

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии; Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

Type I mucopolysaccharidosis: Enzyme replacement therapy is a new treatment technology

A.N. Semyachkina, P.V. Novikov, E.Yu. Voskoboieva, M.I. Yablonskaya, M.B. Kurbatov, M.N. Kharabadze

Moscow Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery

Представлены данные литературы, отражающие вопросы клиники, диагностики и современных методов лечения трех клинических вариантов мукополисахаридоза I типа. Продemonстрировано собственное клиническое наблюдение ребенка со 2-м клиническим вариантом I типа мукополисахаридоза — синдромом Гурлер—Шейе. Особое внимание уделено новым технологиям — патогенетическому лечению больного ферментозамещающим препаратом альдуразим. Показано, что наиболее информативными критериями оценки терапии альдуразимом следует считать динамику результатов шаговой пробы, состояния кожных покровов, размеров паренхиматозных органов и показателей почечной экскреции гликозаминогликанов. Подчеркнута важность медико-генетического консультирования для профилактики мукополисахаридозов.

Ключевые слова: дети, мукополисахаридоз I типа, синдромы Гурлер, Гурлер—Шейе, Шейе, ферментозамещающая терапия, альдуразим.

The paper gives the data available in the literature on the clinical presentation, diagnosis, current treatments of 3 clinical variants of type I mucopolysaccharidosis. It demonstrates the authors' clinical observation of a child with the second clinical variant of type I mucopolysaccharidosis — Hurler-Sheie syndrome. Particular emphasis is placed on the new technologies — pathogenetic treatment with the enzyme replacement drug Aldurazyme. It is shown that the changes in the results of a walking test, the status of the skin, the sizes of parenchymatous organs, and the values of renal glycosaminoglycan excretion should be considered as the most informative criteria for the evaluation of Aldurazyme therapy. Medical genetic counseling is emphasized to be important in preventing mucopolysaccharidoses.

Key words: children, type I mucopolysaccharidosis, Hurler syndrome, Hurler-Sheie syndrome, Sheie syndrome, enzyme replacement therapy, Aldurazyme.

Последние годы характеризуются успешной разработкой и внедрением инновационных технологий в педиатрическую практику. Использование новых высокотехнологичных методов лечения, как правило, способствует регрессу тяжелых патологических процессов, что в свою очередь повышает качество и продолжительность жизни больных, уменьшает степень их инвалидизации. Ярким примером такого внедрения может служить новая технология лечения мукополисахаридозов — ферментозамещающая терапия.

© Коллектив авторов, 2012

Ros Vestn Perinatol Pediat 2012; 4 (1):94–102

Адрес для корреспонденции: Семячкина Алла Николаевна — д.м.н., гл.н.с. отделения психоневрологии и наследственных заболеваний с нарушениями психики МНИИ педиатрии и детской хирургии
Новиков Петр Васильевич — д.м.н., проф., руководитель того же отделения

Яблонская Мария Игоревна — к.м.н., ст.н.с. того же отделения

Курбатов Михаил Борисович — к.м.н., врач того же отделения

Харабадзе Малвина Нодариевна — к.м.н., зав. тем же отделением
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Воскобоева Елена Юрьевна — ст.н.с. лаборатории патологии обмена веществ Медико-генетического научного центра РАМН

115478 Москва, ул. Москворечье, д. 1

Мукополисахаридозы — одна из наиболее частых нозологических форм болезней накопления. При этой патологии в результате недостаточности лизосомальных ферментов изменяется катаболизм основного вещества соединительной ткани — гликозаминогликанов, происходит накопление их в лизосомах, что приводит к грубым клеточным изменениям и формированию характерной клинической картины.

Согласно современной классификации, в настоящее время выделяют 14 типов мукополисахаридозов, из них наиболее часто встречаются типы I и II. Мукополисахаридоз I типа включает в себя три клинических варианта: синдромы Гурлер, Гурлер — Шейе и Шейе. Их суммарная частота колеблется от 1: 40 000 до 1: 500 000 новорожденных [1–3].

Ген мукополисахаридоза I типа локализован на коротком плече 4-й хромосомы 4p16.3. Патология обусловлена недостаточностью лизосомного фермента α -L-идуронидазы, ответственного за катаболизм гликозаминогликанов, преимущественно фракций гепаран- и дерматансульфатов, что приводит к накоплению этих веществ в тканях всех жизненно важных

органов и систем организма: ЦНС, сердце и сосудах, опорно-двигательном аппарате, паренхиматозных органах, а также в органах зрения и слуха. С мочой этих больных экскретируется огромное количество гликозаминогликанов, в основном фракций гепаран- и дерматансульфатов.

Под наблюдением отделения психоневрологии и наследственных заболеваний с нарушением психики МНИИ педиатрии и детской хирургии находились 40 больных в возрасте от 2,5 до 18 лет с I типом мукополисахаридоза; среди них самое большое число детей (27 больных) были с синдромом Гурлер, синдром Гурлер — Шейе диагностирован у 10 пациентов, а синдром Шейе — только у 3 детей. Мальчиков было 17, девочек — 23. Основные клиничко-лабораторные показатели у этих больных суммированы в табл. 1.

ДНК-диагностика I типа мукополисахаридоза показала, что мутация Q70X является самой частой в российской популяции больных с этим заболеванием и составляет 52,6%, что сравнимо с частотой этой мутации в скандинавских странах — 62% [4]. Сравнительный анализ констатировал, что генотипы Q70X/Q70X, Q70X/W402X, а также сочетание мутаций Q70X и W402X с мелкими делециями или мутациями сайтов сплайсинга влекут за собой формирование тяжелых клинических проявлений синдрома Гурлер. Генетические компаунды мутаций Q70X или W402X и миссенс-мутаций, как правило, приводят к развитию промежуточной формы заболевания — синдрому Гурлер—Шейе [4].

Из трех клинических вариантов патологии синдрома Гурлер свойственны самая высокая частота встречаемости (1:40 000 новорожденных), раннее (в первые месяцы жизни) начало болезни, наиболее тяжелые клинические проявления заболевания и меньшая продолжительность жизни (рис. 1). Частота встречаемости синдрома Гурлер — Шейе составляет 1: 80 000—1: 100 000 новорожденных. Заболевание характеризуют более поздняя манифестация (1—2-й год жизни) и менее тяжелые проявления болезни, большая продолжительность жизни и нормальный или незначительно сниженный интеллект больных. Как правило, больные адекватно социально адаптированы, успешно учатся в общеобразовательных школах (рис. 2), часто имеют хобби и получают среднее специальное или высшее образование — чаще гуманитарное [5, 6].

Частота синдрома Шейе составляет 1: 500 000 новорожденных. Ему свойственны еще более легкое течение болезни, мягкие проявления краниофациального дисморфизма по типу гаргоилизма, нормальный интеллект. Больные, как правило, прекрасно интегрированы в общество, могут иметь ученые звания, занимать руководящие посты, а также вступать в брак и иметь здоровое потомство. Так, одна из больных 32 лет с синдромом Шейе (рис. 3), наблюдаемая в течение 20 лет в нашем отделении, имеет ученую степень кандидата геологических наук. Женщина состоит в браке и воспитывает 3 здоровых детей — двух сыновей (10 лет и 8 мес) и 5-летнюю дочь.

Таблица 1. Основные клиничко-лабораторные показатели у больных мукополисахаридозом I типа (n=40)

Поражения ведущих органов и систем	Число больных
Помутнение роговицы	40
Помутнение роговицы и глаукома	3
Снижение интеллекта	27
Нормальный интеллект (IQ=85—115 ед.)	13
Гипертрофическая кардиомиопатия	25
Врожденные пороки сердца (септальные дефекты)	7
Утолщение клапанов сердца и миокарда	8
Артериальная гипертензия	5
Воронкообразная деформация грудной клетки	3
Тугоподвижность крупных и мелких суставов	40
Кифосколиозы	32
Гепатоспленомегалия	40
Тугоухость	40
Грыжи	34
Высокие показатели почечной экскреции гликозаминогликанов (фракций гепаран- и дерматансульфатов)	40
Резкое снижение активности лизосомного фермента α-L-идуронидазы в лейкоцитах периферической крови	40



Рис 1. Ребенок 4 лет с синдромом Гурлер (I тип мукополисахаридоза).

Грубая задержка психомоторного развития, мегалоцефалия, короткая шея, запавшее переносье, макроглоссия, пупочная грыжа, контрактуры крупных и мелких суставов.



Рис 2. Мальчик 12 лет с синдромом Гурлер—Шейе.



Рис 3. Больная 32 лет с синдромом Шейе.

В лечении больных мукополисахаридозами используется симптоматическая, заместительная и корригирующая терапия. Это относится к применению гепатопротекторов, ноотропов, сердечно-сосудистых и противовоспалительных средств, витаминов и препаратов, улучшающих антиоксидантную защиту и процессы клеточной биоэнергетики. В табл. 2 (в качестве примера) представлен комплекс терапевтических воздействий, назначенный в нашем отделении ребенку 12 лет с синдромом Гурлер — Шейе. Наряду с перечисленной выше группой препаратов лечение включало использование средств, направленных на борьбу с остеопорозом (оксидевит, остеогенон), нередко встречающимся при мукополисахаридозах. В комплекс терапевтических воздействий обязательно входили физиотерапевтические процедуры (электрофорез лидазы на область пораженных суставов, магнитотерапия, парафиновые аппликации, лазерная пунктура и др.). Широко использовались занятия лечебной физкультурой с преимущественным воздействием на опорно-двигательный аппарат (позвоночник и суставы), общий массаж. Проводили санацию хронических очагов инфекции носоглотки и полости рта. В плановом порядке (на фоне комплексной общеукрепляющей терапии) осуществлялись хирургические вмешательства: антиглаукоматозные операции, грыжесечения, аденотонзиллэктомии, шунтирование гидроцефалии, трахеостомии, операции по поводу карпального туннельного синдрома, протезирование клапанов сердца и тазобедренного сустава.

Таблица 2. Комплекс терапевтических средств для лечения больного 12 лет с IH/S типом мукополисахаридоза (синдром Гурлер—Шейе)

Препарат	Разовая доза	Кратность введения в сутки	Длительность курса лечения	Число курсов в год
Элькар 20% раствор	200 мг (1 мл)	2	2 мес	3—4
Нейромультивит	1 драже	1	1 мес	4
Коэнзим Q ₁₀	30 мг (1 капсула)	2	1 мес	3
Рибоксин	0,02 г	1	1 мес	4
Панангин	1 таблетка	1	1 мес	4
Эссенциале-форте	1 капсула	2	1 мес	4
Кавинтон	0,05 г, ½ таблетки	2	1 мес	4
Ноотропил	0,4 г	2	1 мес	3
Оксидевит	0,5 мкг	1	6 нед	3
Остеогенон	1 таблетка	2	1 мес	3

В настоящее время все большую актуальность приобретает новая технология лечения мукополисахаридозов — ферментозамещающая терапия. Препараты ферментозамещающей терапии получены для лечения мукополисахаридозов I, II и VI типов. Подготовлен к клиническим испытаниям ферментозамещающий препарат для лечения больных с IVA типом мукополисахаридоза — синдромом Моркио А.

Для ферментозамещающей терапии больных с тремя клиническими вариантами I типа мукополисахаридоза используется препарат альдуразим. Он разработан и продолжает совершенствоваться американской компанией GENZYME. В России альдуразим был зарегистрирован 19 мая 2008 г.; его регистрационный номер: РЛС — 003818/08.

Международное непатентованное название препарата — ларонидаза. В 1 мл раствора содержится 100 ЕД (приблизительно 0,58 мг) ларонидазы. Ларонидаза является рекомбинантной формой человеческой α -L-идуронидазы и производится с помощью технологии рекомбинантной ДНК с использованием клеточной культуры яичника китайского хомячка. Принцип ферментозамещающей терапии основан на восстановлении уровня энзиматической активности, достаточной для гидролиза накопленных субстратов и для предотвращения их дальнейшего накопления. Установлено, что после внутривенного введения ларонидаза быстро покидает системный кровоток и поглощается клетками, поступая в них лизосомы, по-видимому, с помощью маннозо-6-фосфатных рецепторов. Препарат вводится парентерально (в дозе 100 ЕД на 1 кг массы тела), длительно (3—4 ч) с периодичностью 1 раз в неделю, пожизненно [7].

Для оценки терапевтической эффективности альдуразима используют международные критерии, включающие результаты шаговой пробы (измеряется расстояние, которое больной может самостоятельно пройти в течение 6 мин), динамику показателей функций внешнего дыхания, массы левого желудочка,

амплитуды движений в суставах, размеры паренхиматозных органов, антропометрические параметры, данные почечной экскреции гликозаминогликанов. Наиболее информативными среди этих результатов являются показатели шаговой пробы и почечной экскреции гликозаминогликанов, размеры паренхиматозных органов.

В отделении психоневрологии и наследственных заболеваний с нарушением психики МНИИ педиатрии и детской хирургии ферментозамещающую терапию получали 9 больных мукополисахаридозом. Среди них 7 детей лечились альдуразимом по поводу I типа мукополисахаридоза (синдрома Гурлер), а 2 пациентам с синдромом Хантера (II тип мукополисахаридоза) легкой (1) и тяжелой (1) форм вводился ферментозамещающий препарат элапраза из расчета 0,5 мг на 1 кг массы тела.

Из 7 детей (6 мальчиков и 1 девочка) с мукополисахаридозом I типа у большинства (у 5) был наиболее тяжелый клинический вариант заболевания — синдром Гурлер; возраст детей колебался от 2 до 5 лет. Двое больных 17 и 17,5 лет имели более легкий вариант заболевания — синдром Гурлер — Шейе. В связи с недавней разработкой и внедрением нового высокотехнологичного метода лечения мукополисахаридозов, плохим знанием врачей этой патологии и отсутствием у них опыта использования ферментозамещающей терапии приводим клиническое наблюдение и тактику лечения генно-инженерным ферментозамещающим препаратом альдуразим больного с синдромом Гурлер — Шейе.

Сергей X. 17 лет (рис. 4) поступил в клинику с жалобами на задержку роста, ограничение движений в суставах, снижение зрения и слуха, быструю утомляемость. При анализе родословной установлено, что родители пробанда и его сестра 20 лет здоровы. Первый ребенок в семье (девочка) умер в возрасте 3 мес от неизвестной причины. Пробанд от третьей, физиологически протекавшей беременности, тре-



Рис 4. Ребенок 17 лет с синдромом Гурлер—Шейе.

Низкий рост, контрактуры суставов, грубые черты лица, нормальный интеллект.

тых срочных родов. Масса тела при рождении 3500 г, длина 50 см. Ранний неонатальный период протекал без особенностей. В возрасте 8 и 10 мес был оперирован по поводу паховой и пупочной грыж. После 3 лет впервые было обращено внимание на увеличение объема суставов и постепенное формирование их тугоподвижности. С 4 лет стало заметным снижение слуха и постепенное огрубление черт лица. В 6 лет окулист диагностировал помутнение роговицы обоих глаз, а в 10 лет стала очевидной задержка роста. Характер заболевания ребенка для врачей оставался неясным, была заподозрена болезнь накопления, в связи с чем в возрасте 16 лет мальчик впервые был направлен в нашу клинику для окончательного установления диагноза.

При обследовании в клинике были выявлены низкие диспропорциональные антропометрические па-

раметры: показатели длины тела находились существенно ниже 3-го перцентиля, в то время как масса тела превышала 75-й перцентиль; окружность головы соответствовала 97-му перцентилю, что свидетельствовало о макроцефалии. Наряду с этим обращали на себя внимание грубые черты лица, макроглоссия, кифосколиоз грудино-поясничного отдела позвоночника II — III степени, тугоподвижность крупных и мелких суставов, увеличение объема живота, обусловленное диффузной мышечной гипотонией и гепатоспленомегалией. Печень и селезенка выступали из-под края реберной дуги на 5 и 2,5 см соответственно.

Исследование органов грудной клетки с помощью функциональных методов (электро-, эхокардиография) выявило отклонение электрической оси сердца вправо, повышение электрической активности правого предсердия, замедление внутрижелудочкового проведения, признаки синдрома ранней реполяризации желудочков и ухудшение процессов реполяризации в задней стенке левого желудочка. Зарегистрированы также признаки обменных нарушений с поражением створок митрального и в меньшей степени аортального клапанов. Данные изменения позволили кардиологу диагностировать вторичное поражение клапанного аппарата сердца (недостаточность митрального и аортального клапанов 1—2-й степени), недостаточность кровообращения 2А степени, гипертрофическую кардиомиопатию.

Ультразвуковое сканирование органов брюшной полости и почек констатировало увеличение размеров печени (+ 5 см) и селезенки (+ 2,5 см) с наличием реактивных изменений порталных трактов и поджелудочной железы.

Офтальмолог выявил у пробанда помутнение роговицы обоих глаз 1—2-й степени; гиперметропию средней степени.

Осмотр оториноларинголога и результаты аудиометрии свидетельствовали о наличии у больного смешанной тугоухости 2-й степени.

По заключению психолога у мальчика наблюдался пограничный уровень психического развития; он учился в школе по общеобразовательной программе, преимущественно на «3» и «4».

При рентгенологическом исследовании обнаружено огрубление и деформация костей, аномалия развития зубовидного отростка, дистрофические изменения тел позвонков.

Клинические анализы крови и мочи были без изменений. Биохимические показатели, отражающие состояние основных видов обмена веществ (белкового, жирового, углеводного и минерального), соответствовали нормальным значениям.

Таким образом, особенности фенотипа ребенка — низкий рост, непропорциональное телосложение, макроцефалия, грубые черты лица, кифосколиоз, тугоподвижность суставов, снижение остроты зрения

и слуха — послужили причиной поиска заболеваний, для которых характерны перечисленные клинические проявления. Дифференциальный диагноз проводился с рядом наследственных болезней и включал в себя системные скелетные дисплазии и лизосомные болезни накопления.

Больным со спондилоэпифизарными дисплазиями свойственны такие же изменения скелета (непропорционально низкий рост, деформации костей туловища и множественные контрактуры суставов), что наблюдались у пробанда. Однако отсутствие у него характерных для данной патологии рентгенологических изменений трубчатых костей и позвоночника, наличие грубых черт лица и патологии внутренних органов позволили исключить спондилоэпифизарную дисплазию и заподозрить заболевание из группы болезней накопления, характеризующихся, в первую очередь, «Гурлер-подобным» фенотипом. «Гурлер-подобный» фенотип включает в себя непропорциональную задержку роста с укорочением туловища и относительно длинными конечностями, грубые черты лица, короткую шею и тугоподвижность суставов. Таким симптомокомплексом обладают больные с муколипидозом IIВ типа, но он был исключен на основании высоких показателей почечной экскреции гликозаминогликанов у пробанда, что не свойственно больным с муколипидозами.

Для детей с маннозидозом, наряду с «Гурлер-подобным» фенотипом, также типичны высокие или средние показатели физического развития. Как правило, отсутствует тугоподвижность суставов и помутнение роговицы, более грубо снижен интеллект, в моче определяется нормальное содержание гликозаминогликанов. Все перечисленные симптомы противоречили диагнозу маннозидоза у пробанда.

В дифференциально-диагностический ряд была включена также ювенильная форма множественной сульфатазной недостаточности. Отсутствие у пробанда характерных для данной патологии прогрессирующей неврологической симптоматики и ихтиоза явилось основанием для исключения этого тяжелого наследственного заболевания.

Совокупность клинических данных у пациента обуславливала необходимость проведения диагностического поиска среди мукополисахаридозов с «Гурлер-подобным» фенотипом, в первую очередь, с тремя клиническими вариантами мукополисахаридоза I типа, легкой формой синдрома Хантера (II тип мукополисахаридоза) и VI типом мукополисахаридоза (синдром Марото — Лами). Легкая форма синдрома Хантера была отвергнута на основании отсутствия у пробанда типичных для этого синдрома узелково-папулезных высыпаний на коже и наличия помутнения роговицы, не характерного для II типа мукополисахаридоза.

Синдрому Марото — Лами свойственны еще более

низкие показатели длины тела (карликовость) и отсутствие в моче пробандов фракции гепарансульфата, присутствующей при I типе мукополисахаридоза. Все эти признаки позволили опровергнуть данный синдром и заподозрить клинический вариант I типа мукополисахаридоза — синдром Гурлер — Шейе. Кардинальными признаками синдрома Гурлер — Шейе являются:

- аутосомно-рецессивный тип наследования;
- непропорциональная низкорослость;
- контрактуры крупных и мелких суставов;
- грубые черты лица;
- помутнение роговицы;
- тугоухость II—III степени;
- гепатоспленомегалия;
- гипертрофическая кардиомиопатия;
- нормальный интеллект;
- высокие показатели почечной экскреции гликозаминогликанов, преимущественно фракций гепаран- и дерматансульфатов.

Все перечисленные выше признаки имелись у пробанда, что позволило поставить клинический диагноз: синдром Гурлер — Шейе.

С целью окончательного подтверждения диагноза необходимо было исследование активности лизосомного фермента α -L-идуридазы в лейкоцитах периферической крови пробанда. Этот фермент специфичен для всех трех клинических вариантов I типа мукополисахаридоза. Анализ показал крайне низкие значения активности данной лизосомной гидролазы: она составила всего 2,4 ммоль/мг/18 ч, при норме 61—175 ммоль/мг/18 ч.

Для окончательного подтверждения диагноза и точного определения клинического варианта мукополисахаридоза I типа требовалось установление генотипа пробанда. ДНК-диагностика констатировала, что мальчик имеет одну частую мутацию Q70X, ответственную за формирование тяжелого течения болезни. Однако вторая мутация, найденная у больного, — N372S относится к миссенс-мутациям. Известно, что сочетание тяжелых мутаций Q70X или W402X с миссенс-мутациями формирует промежуточную по тяжести патологию — синдром Гурлер — Шейе. Полученные результаты окончательно подтвердили установленный диагноз.

Ребенку был назначен альдуразим из расчета 100 ЕД на 1 кг массы тела (масса тела больного 40 кг), что составило 40 мл препарата или 8 флаконов (1 флакон содержит 5 мл или 500 ЕД ларонидазы). До начала лечения больной не смог выполнить 6-минутный тест ходьбы: он с большим трудом прошел только в течение 4 мин и не смог идти дальше. Затем в процессе терапии постепенно увеличивалось расстояние, самостоятельно проходимое больным; нарастала скорость его движения (рис. 5). Через 1 мес лечения шаговая проба больного увеличилась на 57 м, а сред-

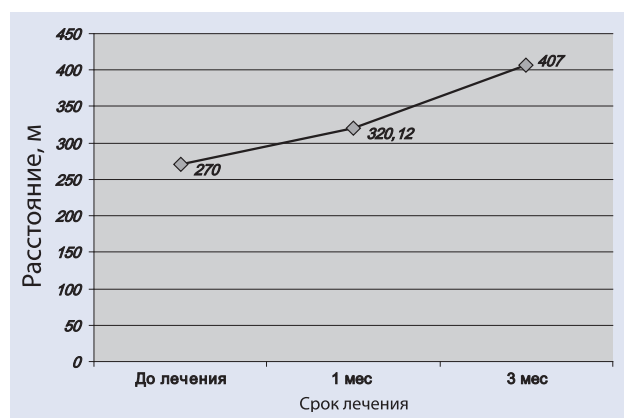


Рис 5. Показатели шаговой пробы у больного 17 лет с синдромом Гурлер—Шейе на фоне трехмесячного лечения ферментозамещающим препаратом альдуразим.

ная скорость движения возросла на 0,7 м/мин; спустя 2 мес терапии альдуразимом шаговая проба и средняя скорость движения увеличились еще на 87 м и 14,5 м/мин соответственно.

На фоне терапии существенно улучшались эластичность и цвет кожных покровов, постепенно уменьшались размеры печени и селезенки. Как показано на рис. 6, снижалась экскреция с мочой гликозаминогликанов, однако за все время лечения в клинике ферментозамещающим препаратом эти показатели не достигли нормальных значений. В связи с наступившим совершеннолетием (18 лет) больного он был переведен для продолжения ферментозамещающей терапии альдуразимом в терапевтическое отделение клинической больницы №64 Москвы, где продолжает лечиться до настоящего времени.

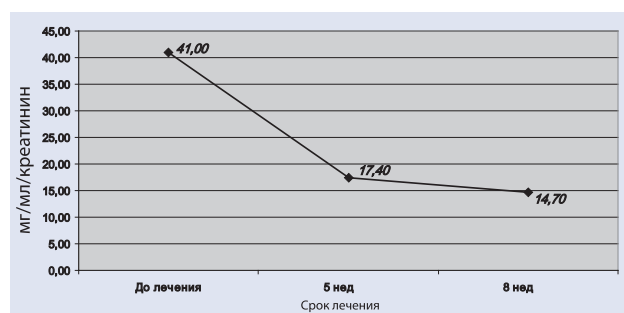


Рис 6. Динамика показателей почечной экскреции гликозаминогликанов у больного 17 лет с синдромом Гурлер—Шейе на фоне лечения альдуразимом.

Следует подчеркнуть, что недостатком всех ферментозамещающих препаратов является их очень высокая стоимость и неспособность проникать через гематоэнцефалический барьер, что существенно снижает эффективность лечения пациентов, особен-

но с поражением ЦНС. Ученые продолжают упорно работать над исправлением этого существенного недостатка ферментозамещающего препарата, и следует надеяться на успешное решение данного вопроса в недалеком будущем.

Наряду с ферментозамещающей терапией одним из современных методов лечения мукополисахаридозов является также трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. В настоящее время принято считать, что данное лечение показано пациентам, страдающим только тяжелой формой мукополисахаридоза I типа (синдромом Гурлер) в возрасте до 2,5 лет. Однако высокий риск для жизни данной процедуры, трудности подбора донора, а также посттрансплантационные осложнения создают существенные проблемы в применении этого метода [8]. Высказывается точка зрения, что более эффективным будет применение других стволовых клеток, например, мезенхимальных или нейрональных, а также сочетание данного метода с другими методами, в первую очередь с ферментозамещающей терапией [8, 9].

Перспективой лечения мукополисахаридозов является разработка ферментозамещающей терапии и для других типов патологии (синдромов Санфилиппо А, В, С, D; Моркио В, Слая — III, IVB и VII типов мукополисахаридозов).

Одним из приоритетных направлений в лечении мукополисахаридозов считается генотерапия. Наиболее значительные успехи генотерапии с использованием вирусных векторов были получены на экспериментальных моделях мышей с мукополисахаридозом VII типа (синдром Слая) [10].

Основой профилактики мукополисахаридозов является медико-генетическое консультирование семей с последующей пренатальной диагностикой с использованием молекулярно-генетических методов (ДНК-диагностика). Проведенное генотипирование родителей и сестры представленного пробанда подтвердило гетерозиготное носительство мутаций у матери и отца больного и отсутствие мутантных аллелей у его сестры. Опрос родителей больного установил, что они не планируют дальнейшее деторождение.

Таким образом, ранняя диагностика и своевременное патогенетическое лечение мукополисахаридозов будут способствовать предотвращению инвалидизации больных и адекватной интеграции их в общество, а эффективное медико-генетическое консультирование семей позволит существенно снизить появление новых случаев этого тяжелого наследственного заболевания.

МПС I

Мукополисахаридоз Тип 1 – Болезнь с разными обликами

Ранняя диагностика чрезвычайно важна!

ЛИТЕРАТУРА

1. *Mc Kusick V.A.* Mendelian Inheritance in Man: a catalog of human genes and genetic disorders. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
2. *Краснопольская К.Д.* Наследственные болезни обмена веществ. Справочное пособие для врачей. М: Фохат 2005; 364.
3. *Meikle P.J., Hopwood J.J., Carey W.F.* Prevalence of lysosomal storage disorders. JAMA 1999; 281: 3: 249—254.
4. *Воскобоева Е.Ю.* ДНК-диагностика наследственных мукополисахаридозов. Мед генетика 2006; 5: 10: 33—38.
5. *Семячкина А.Н., Новиков П.В., Воскобоева Е.Ю. и др.* Мукополисахаридозы у детей. Рос вестн перинатол и педиат 2007; 4: 22—29.
6. *Weinstein J.S., Delgado E., Steinbach L.S. et al.* Musculoskeletal manifestations of Hurler syndrome: long-term follow-up after bone marrow transplantation. J Pediat Orthop 2004; 24: 1: 97—101.
7. *El Dib R.P., Pastores G.M.* Laronidase for treating mucopolysaccharidosis type I. Genet Mol Res 2008; 6: 3: 667—674.
8. *Staba S.L., Escolar M.L., Poe M. et al.* Cord-blood transplants from unrelated donors in patients with Hurler's syndrome. N Engl J Med 2004; 350: 1960—1969.
9. *Meng X.L., Shen J.S., Ohashi T. et al.* Brain transplantation of genetically engineered human neural stem cells transduced with beta-glucuronidase globally corrects lysosomal storage and brain lesions in mucopolysaccharidosis VII mice. J Neurosci Res 2003; 74: 266—277.
10. *Cabrera-Salazar M.A., Novelli E., Barranger J.A.* Gene therapy for the lysosomal storage disorders. Curr Opin Mol Ther 2002; 4: 4: 349—358.

Поступила 19.03.12