

Н.Д. Вашакмадзе, Л.С. Намазова-Баранова, А.К. Геворкян, Л.М. Кузенкова, А.Д. Христочевский, Л.М. Высоцкая, А.С. Дадашев

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Мукополисахаридоз II типа

Контактная информация:

Вашакмадзе Нато Джумберовна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением восстановительного лечения детей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы НИИ ПП и ВЛ НЦЗД РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-08-14

Статья поступила: 16.01.2011 г., принята к печати: 23.05.2011 г.

Статья посвящена одной из орфанных болезней — мукополисахаридозу (МПС), который развивается в результате дефицита того или иного лизосомального фермента (что определяет тип болезни). Наиболее часто встречается МПС II типа (синдром Хантера), развивающийся в результате недостаточности фермента альфа-L-идуроносульфатсульфатазы. Авторы наблюдают наиболее многочисленную группу детей с данной патологией в российской популяции — 40 человек. На примере собственного клинического наблюдения представлено единственное на сегодняшний день патогенетическое лечение — заместительная терапия препаратом идурсульфазы, что значительно улучшает прогноз болезни.

Ключевые слова: мукополисахаридоз, типы, синдром Хантера, клиническое течение, диагностика, лечение, прогноз, дети.

Мукополисахаридоз (МПС) — болезнь накопления, в основе которой лежит врожденная недостаточность лизосомальных ферментов, приводящая к нарушению катаболизма гликозаминогликанов; характеризуется прогрессирующим течением, приводит к ранней инвалидизации и смерти пациента. Изменения возникают вследствие генетически обусловленных дефектов ферментного расщепления углеводной части молекулы мукополисахаридов (гликозаминогликанов), при этом в тканях (преимущественно в фибробластах и мезенхимальных клетках) накапливаются хондроитинсульфат В и/или гепараномосульфат, что ведет к неполноценному строению соединительной ткани. Накопленные в лизосомах гликозаминогликаны в избытке выделяются с мочой [1, 2].

Мукополисахаридозы были впервые описаны С. Hunter в 1917 г. Автор наблюдал двух братьев в возрасте 8 и 10 лет с нарушениями опорно-двигательного аппарата, гепато-, сплено- и кардиомегалией, а также небольшим снижением уровня интеллекта. В 1919 г. G. Gurler описала идентичную, но более тяжелую, клиническую картину заболевания у двух мальчиков, не состоявших в кровном родстве [1, 3].

В 1952 г. G. Brante выделил из печени больных фракцию, содержащую гексозамин и уроновую кислоту. В дальнейшем было установлено, что эти вещества являлись гликозаминогликанами. Последующий анализ позволил идентифицировать их количественный и фракционный состав и определить показатели почечной экскреции [2–4].

Известно несколько типов мукополисахаридоза, и каждому из них соответствуют нарушения определенного фермента. В зависимости от ферментативных дефектов и тяжести клинической симптоматики различают 14 типов мукополисахаридозов [2]. Все типы болезни (за исключением II — синдрома Хантера, самого распространенного на территории РФ) наследуются аутосомно-рецессивно. Наследование синдрома Хантера (МПС II) — рецессивное, сцепленное с X-хромосомой [1, 3, 4]. Все типы МПС относятся к группе орфанных болезней; они имеют настолько низкую встречаемость, что до сих пор не накоплено достаточного опыта в лечении и повышении качества жизни таких больных, а также для предотвращения заболеваемости и ранней смертности. Частота выявления варьирует по данным разных авторов: МПС I (синдром

N.D. Vashakmadze, L.S. Namazova-Baranova, A.K. Gevorkyan, L.M. Kuzenkova, A.D. Christochevsky, L.M. Vysotskaya, A.S. Dadashev

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Mucopolysaccharidosis type II

Article is devoted to one of the orphan diseases — mucopolysaccharidosis (MPS), which is the result of any lysosomal enzyme deficiency (which determines the type of illness). The most common is the MPS type II (Hunter syndrome), developing as a result of deficiency of the enzyme alpha-L-iduronosulphatase. The authors are observing the largest group of children with this pathology in the Russian population — 40 patients. On the example of their own clinical cases the only existing on the date the pathogenetic treatment is provided — replacement therapy with idursulphase that significantly improves the disease prognosis.

Key words: MPS, types, Hunter syndrome, clinical course, diagnosis, treatment, prognosis, children.

Гурлера–Шейе) от 1:84 000 до 1:70 000, МПС II (синдром Хантера) — от 1:149 000 до 1:92 000, МПС VI (синдром Марото–Лами) — от 1:235 000 до 1:666 000 [4–6].

Мукополисахаридоз II типа (синдром Хантера) связан с дефицитом фермента альфа-L-идуроносульфатазы, в результате чего в соединительной ткани накапливается гликозаминогликан дерматансульфат и гепарансульфат. Как указано выше, синдром был описан в 1917 г. G. Hunter [7].

Известны 2 клинические формы заболевания: тяжелая (Гурлер-подобная), с началом заболевания в раннем возрасте, и легкая форма, которая манифестирует в возрасте 3–8 лет, иногда позже [1, 5, 6].

Как и другие мукополисахаридозы, МПС II — клинически гетерогенное заболевание. Первые признаки появляются, как правило, в 2–4 года: макроцефалия, огрубление черт лица (широкая переносица, макроглоссия, утолщенные ноздри и губы, короткая шея), увеличение живота из-за гепатоспленомегалии, прогрессирующая тугоподвижность в суставах, частые респираторные заболевания, хроническая ринорея [1, 7–9]. Типичны шумное дыхание вследствие обструкции верхних дыхательных путей, паховые и пупочные грыжи. Позже появляются узловатые, «шагреновые» поражения кожи на спине и руках, гирсутизм, задержка роста, аномалии зубов, снижение слуха, прогрессирующая скелетная дисплазия, контрактуры, множественный дизостоз. Больные к юношескому возрасту становятся беспомощными, прикованными к постели [1, 3, 4, 10].

Накопление гликозаминогликанов в ротоглотке и на всем протяжении дыхательных путей, сочетаясь с типичными анатомическими нарушениями (в том числе гипоплазией лица и патологией зубов) обуславливает развитие персистирующего ринита, увеличение миндалин и аденоидов, сужение трахеи и бронхов, утолщение надгортанника и голосовых связок, увеличение языка. Небольшая и жесткая грудная клетка в сочетании с кифозом, сколиозом, поясничным лордозом являются основными факторами рестриктивных заболеваний легких [2, 3, 11].

Синдром Хантера, как и большинство мукополисахаридозов, часто сопровождается грубыми функциональными нарушениями нервной системы, приводящими к тяжелому слабоумию — деменции. Для трех форм МПС — синдромов Гурлера, Хантера и Санфилиппо — умственная отсталость является постоянным симптомом.

Поражение сердца наблюдается у большинства больных. Могут возникать поражение клапанов эндомикарда, коронарных артерий. Чаще отмечается патология митрального клапана, при этом наблюдаются как недостаточность, так и стеноз левого атриовентрикулярного отверстия. Однако клиническая представленность клапанного поражения значительно менее выражена у детей и подростков и, как правило, манифестирует у взрослых больных [11].

Лабораторная диагностика включает анализ мочи на гликозаминогликаны (ГАГ). При этом выявляется повышение экскреции гепарансульфата и дерматансульфата. Но при легких формах болезни тест на ГАГ может быть ложноотрицательным, поэтому более специфичным считается определение активности лизосомной идуронатсульфатазы в лейкоцитах или культуре фибробластов. При ДНК диагностике проводится определение мутации в гене идуронатсульфатазы. Следует отметить, что в настоящее время описано более 300 генных мутаций [1, 6, 9, 10].

Единственным специфическим методом лечения болезни Хантера на сегодняшний день является ферментозаместительная терапия препаратом идурсульфазы (Элапраза, Shire Human Genetic Therapies Inc. [США] / Baxter Pharmaceuticals Solutions LLC [США], Chesapeake Biological

Laboratories Inc. [США]). Это стало возможным почти через 90 лет с момента описания первого случая болезни.

20 июня 2005 г. компания Transkaryotic Therapies (в настоящий момент приобретена компанией Shire) объявила о последних положительных результатах важнейшей 3-й фазы клинических исследований, оценивающих экспериментальную заместительную энзимотерапию человека, с использованием препарата идурсульфазы для лечения пациентов с синдромом Хантера. По результатам исследования, пациенты, которые получали 0,5 мг/кг препарата еженедельно, продемонстрировали статистически существенное улучшение порога первичной эффективности по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. На основании полученных данных, 24 июля 2006 г. FDA США официально одобрила производство и распространение препарата заместительной терапии Элапраза для лечения мукополисахаридоза II типа, а через 2 года он был зарегистрирован в России.

Это очищенная, рекомбинантная форма фермента идуронат-2-сульфатазы, производимая на клеточной линии человека, способная обеспечить профиль гликозилирования, аналогичный природному ферменту. При удовлетворительной переносимости препарата ферментозаместительная терапия проводится пожизненно, в дозе 0,5 мг/кг 1 раз в нед в виде внутривенной инфузии на протяжении 3 ч с максимальной скоростью введения до 40 мл/ч в условиях стационара.

Клинические исследования продемонстрировали значительное улучшение показателей физического состояния пациентов, уменьшение размеров селезенки и печени, улучшение тестов по физической выносливости, увеличение абсолютного показателя форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), а также снижение уровней ГАГ в моче [6, 11].

В НЦЗД РАМН наблюдаются 40 детей с различными типами мукополисахаридоза, из них 13 — проходят обследование и курс реабилитации в НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения Центра.

Самую большую группу составили дети с мукополисахаридозом типа II (синдромом Хантера). Следует заметить, что только двое из 9 детей поступили в стационар до трехлетнего возраста, что свидетельствует о поздней диагностике данной патологии в России.

Представляем клинический пример.

Пациент А., в течение 1 года получает ферментозаместительную терапию препаратом идурсульфазы в сочетании с реабилитационным курсом (массаж, лечебная гимнастика, физиопроцедуры, занятия с дефектологом, логопедом, семейным психологом).

Анамнез жизни: ребенок от 2-й беременности (1-я завершилась медицинским абортom), протекавшей на фоне субклинического гипотиреоза, легкого токсикоза в 1-й половине, гестоза (с отеками и протеинурией), ОРИ на 5 и 18-й нед, кольпита. Роды первые, на 40-й нед, оперативные (из-за слабости родовой деятельности). Оценка по шкале Апгар — 5/6/7 баллов. Вес — 3452 г, рост — 50 см. В связи с тяжестью состояния мальчик из родильного дома был переведен в отделение патологии новорожденных на 2-й этап лечения, где проводилось обследование и лечение в течение 2 нед (с диагнозом «Перинатальное поражение ЦНС гипоксически-травматического генеза, ранний восстановительный период; церебральная ишемия 2-й степени; постгипоксическая кардиопатия»).

На 1-м году жизни наблюдался у невролога по поводу последствий перинатального поражения ЦНС.

Обращает внимание наследственный анамнез: у дяди ребенка по материнской линии в 1995 г. диагностирован

мукополисахаридоз 2-го типа; умер в 32 года. Бабушка и мама ребенка — носительницы мутации R233G.

Прививки: по календарю.

Перенесенные болезни: ОРИ, частые острые средние отиты. Учитывая отягощенный семейный анамнез, в 2008 г. в возрасте 2 лет 10 мес мальчик обследован в лаборатории наследственных болезней обмена веществ МГНЦ РАМН для подтверждения/исключения диагноза наследственного мукополисахаридоза. В результате электрофореза гликозаминогликанов мочи выявлена гиперэкскреция дерматансульфата и гепарансульфата, а в ходе последующей биохимической диагностики (измерение активности лизосомных ферментов в лейкоцитах крови) подтвержден диагноз наследственного мукополисахаридоза, тип II.

Активность лизосомальной идуронатсульфатазы составила 1,01 нМмг белка/ч (норма — 10–40 нМмг белка/ч). Был проведен дополнительный ДНК-анализ экзонов 1, 5, 6 гена IDS. В экзоне 5-го гена была обнаружена мутация R233G.

В НЦЗД РАМН наблюдается с апреля 2009 г. При первичном поступлении состояние мальчика расценено как средней тяжести. Отмечались моторная неловкость, расторможенность, дизартрия; изменения лица по типу гаргоилизма, макро-, скафоцефалия, широкая западающая переносица, пухлые губы, короткие толстые пальцы. Контрактуры в концевых фалангах кистей, более выраженные в локтевых, коленных, голеностопных, лучезапястных суставах. Ограничено разведение в тазобедренных суставах. Периодически ходит на носочках. Кожные покровы чистые. Умеренно затруднено носовое дыхание. В легких — дыхание жесткое, хрипов нет. ЧД — 24 в мин. Тоны сердца немного приглушены, ритмичные, систолический шум вдоль левого края грудины. АД — 95/60 мм рт. ст. ЧСС — 94 в мин. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации, безболезненный. Печень — +1,5 см от края реберной дуги. Селезенка — +0,5 см. Физиологические отправления в норме. Мальчику проведено полное клинико-лабораторное, инструментальное обследование.

Диагноз: Мукополисахаридоз II типа (болезнь Хантера). Задержка психоречевого развития. Кардиомиопатия вторичная. Недостаточность митрального, трикуспидального клапанов и клапана легочной артерии. НК 1 ст. Диспластический правосторонний грудопоясничный сколиоз 1-й степени. Контрактуры крупных и мелких суставов конечностей 2-й степени. Вальгусная деформация нижних конечностей. Дисфункция желчного пузыря. Реактивная панкреатопатия. Гепатоспленомегалия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Краснопольская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ: Справочное пособие для врачей. — М.: РОО «Фохат», 2005. — 364 с.
2. Наследственные нарушения нервно-психического развития детей: Руководство для врачей / под ред. П.А. Темина, Л.З. Казанцевой. — М.: Медицина, 2001. — 432 с.
3. Новиков П.В. Основные направления ранней диагностики и терапевтической коррекции наследственных заболеваний у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2006; 6: 66–72.
4. Семячкина А.Н., Новиков П.В., Воскобоева Е.Ю. и др. Мукополисахаридозы у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2007; 4: 22–29.
5. Andresen B.S., Dobrowolski S.F., O'Reilly L. et al. Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) mutations identified by MS/MS-based prospective screening of newborns differ from those observed in patients with clinical symptoms: identification and

С 9 марта 2010 г. начата ферментозаместительная терапия препаратом Элапраза в дозе 0,5 мг/кг ежедневно. По настоящее время получил 60 инфузий (всего 120 флаконов). Препарат мальчик переносит хорошо. В течение года проведены 3 курса массажа спины, конечностей. Для улучшения состояния позвоночника, включая плечевой и тазовый пояс, а также укрепления мышц спины проводилась кинезитерапия. У пациентов с МПС II сухожилия и связки укорочены и уплотнены, поэтому пальцы согнуты, отмечается ригидность движений в плечевых, тазобедренных, коленных, а также мелких суставах кистей рук, стоп. Чтобы препятствовать окостенению пальцев, требуются ежедневная гимнастика, физиопроцедуры. Перед гимнастикой в качестве разогрева в лечебном учреждении использовали парафин, озокерит; в домашних условиях — теплые ванны, грязевые подушки. Курс лечения состоял обычно из 10 процедур, которые проводили через день. Мальчик с инструктором выполнял растяжки, индивидуально подобранную лечебную гимнастику. Существенно положительный эффект оказала экстракорпоральная ударно-волновая терапия на область коленных, локтевых суставов. Повторные процедуры выполнялись с интервалом 5–7 дней. Для снятия напряжения со стоп мальчик носит индивидуально подобранную ортопедическую обувь.

Учитывая частые респираторные заболевания, проводились электрофорез эндоаурально с раствором калия, лазеротерапия № 10.

Регулярно наблюдается у невропатолога, кардиолога, отоларинголога, ортопеда, врача лечебной физкультуры, физиотерапевта. Дважды в году проводится полное лабораторно-инструментальное обследование. Продолжается вакцинация. В течение года состояние и самочувствие мальчика значительно улучшилось, после 5–7-й инфузии размеры печени и селезенки уменьшились, увеличился объем движения в суставах, значительно снизился уровень ГАГ в моче, респираторными заболеваниями болеет редко и менее тяжело.

Таким образом, до недавнего времени лечение синдрома Хантера носило паллиативный характер, и заболевание неизменно заканчивалось гибелью пациентов. Появление патогенетической ферментозамещающей терапии (рекомбинантной человеческой идуронатсульфатазой) дает надежду на улучшение прогноза и качества жизни пациентов с этим заболеванием.

Успех лечения, медицинской и социальной реабилитации детей напрямую зависит от своевременного установления диагноза.

characterize of a new, prevalent mutation that results in mild MCAD deficiency // *Am. J. Hum. Genet.* — 2001; 68: 1408–1418.

6. Beck M. et al. Hunter Outcome Survey: A survey of patients with mucopolysaccharidosis II / Poster presented at 3rd World Symposium of the Lysosomal Disease Network, 2006.

7. Burton B.K. Inborn errors of metabolism in infancy: a guide to diagnosis // *Pediatrics.* — 1998; 102 (6): 269–277.

8. Scriver C.R., Sly W.S. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease.* — New York: McGraw-Hill. — 2001; 1–4: 6338.

9. Summar M. Current strategies for the management of neonatal urea cycle disorders // *J. Pediatrics.* — 2001; 138 (1): 30–35.

10. Froissart K., Moreira da Silva I., Guffon N. et al. Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis type 2 (Hunter syndrome): a preliminary report // *Acta Paediatr.* — 2002; 91 (Suppl. 439): 82–87.

11. Zschocke J., Hoffmann G.F. *Vademecum metabolicum.* — Stuttgart: Schattauer, 1999. — 111 p.