

## Длительный катамнез ребенка с мукополисахаридозом I типа, синдром Гурлер, получающего ферментозаместительную терапию

Д.Р. Сабирова<sup>1</sup>, А.А. Камалова<sup>1,2</sup>, А.А. Ахмадуллина<sup>1</sup>, Н.А. Артыкова<sup>2</sup>, Л.А. Сабирова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

<sup>2</sup>ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

### Prolonged catamnesis of a child with type I mucopolysaccharidosis, Gurler syndrome, receiving enzyme replacement therapy

D.R. Sabirova<sup>1</sup>, A.A. Kamalova<sup>1</sup>, A.A. Akhmadullina<sup>1</sup>, N.A. Artykova<sup>2</sup>, L.A. Sabirova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia;

<sup>2</sup>Republican Children's Hospital, Kazan, Russia

Наследственная патология составляет значительную часть в структуре детской заболеваемости, инвалидизации и смертности. Мукополисахаридоз I типа, или синдром Гурлер, — наследственная лизосомальная болезнь накопления с аутосомно-рецессивным типом наследования. При рождении дети с синдромом Гурлер выглядят нормально, однако в дальнейшем у них появляются симптомы, характерные для мукополисахаридоза, и первыми клиническими проявлениями заболевания часто служат грыжи и гепатосplenомегалия. Представленный клинический случай демонстрирует сложности ранней диагностики мукополисахаридоза I типа, которые приводят к более позднему назначению ферментозаместительной терапии и невозможности применения более эффективного метода терапии — трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, в связи с развивающимися тяжелыми сердечно-сосудистыми осложнениями. Положительный эффект ферментозаместительной терапии в первые годы лечения не гарантирует положительный прогноз в будущем.

**Заключение.** Ранняя диагностика мукополисахаридоза I типа затруднена в связи с отсутствием ранних проявлений. Зачастую прогрессирование клинических проявлений приводит к инвалидизации, а при тяжелом течении — к летальному исходу. Поэтому важны ранняя диагностика и своевременное патогенетическое лечение.

**Ключевые слова:** дети, лизосомные болезни накопления, мукополисахаридоз I типа, нарушение обмена гликозаминогликанов, ферментозаместительная терапия, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

**Для цитирования:** Сабирова Д.Р., Камалова А.А., Ахмадуллина А.А., Артыкова Н.А., Сабирова Л.А. Длительный катамнез ребенка с мукополисахаридозом I типа, синдром Гурлер, получающего ферментозаместительную терапию. РОС ВЕСТН ПЕРИНАТОЛ И ПЕДИАТР 2024; 69:(5): 100–104. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-5-100-104

Hereditary pathology makes up a significant part of the structure of childhood morbidity, disability and mortality. Mucopolysaccharidosis type I is a hereditary lysosomal accumulation disease, with an autosomal recessive type of inheritance. At birth, children with Gurler syndrome look normal, but in the future, they develop symptoms characteristic of mucopolysaccharidosis, and the first clinical manifestations of the disease are often hernias and hepatosplenomegaly. The presented clinical case demonstrates the difficulties of early diagnosis of mucopolysaccharidosis type I, which lead to a later prescription of enzyme replacement therapy and the inability to use a more effective method of therapy — hematopoietic stem cell transplantation, due to the development of serious manifestations of the cardiovascular system. While the positive effects of enzyme replacement therapy in the early stages of treatment may seem promising, it does not guarantee a favorable prognosis for the future.

**Conclusion.** Currently, early diagnosis of mucopolysaccharidosis type I is difficult due to the lack of early manifestations. Often, the progression of clinical manifestations leads to disability, and in severe cases, to death. Therefore, it is important to have early diagnosis and appropriate treatment.

**Key words:** children, mucopolysaccharidosis, lysosomal diseases of accumulation, impaired glycosaminoglycan metabolism, enzyme replacement therapy, hematopoietic stem cell transplantation.

**For citation:** Sabirova D.R., Kamalova A.A., Akhmadullina A.A., Artykova N.A., Sabirova L.A. Prolonged catamnesis of a child with mucopolysaccharidosis type I Gurler syndrome receiving enzyme replacement therapy. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2024; 69:(5): 100–104 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-5-100-104

**Н**аследственная патология составляет значительную часть в структуре детской заболеваемости, инвалидизации и смертности. По данным Всемирной

организации здравоохранения, 5–7% новорожденных имеют различную наследственную патологию. Врожденные и наследственные болезни занимают второе

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Сабирова Дина Рашидовна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-0501-405X

Камалова Аэлита Асхатовна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, врач-педиатр диагностического отделения Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0002-2957-680X

Ахмадуллина Альбина Айратовна — ординатор кафедры госпитальной

педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-7665-1534

420012 Казань, ул. Буглерова, д. 49

Артыкова Наргис Анваровна — врач-педиатр педиатрического отделения Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0009-0003-3109-445X

Сабирова Лейсан Анваровна — врач-педиатр педиатрического отделения Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0009-0003-0338-2489

420138 Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140

место среди главных причин смерти детей до 1 года [1]. Мукополисахаридоз I типа — наследственная лизосомная болезнь накопления с аутосомно-рецессивным типом наследования. Причиной мукополисахаридоза I типа служит мутация в гене *IDUA*, кодирующем лизосомный фермент альфа-L-идуронидазу. Распространенность мукополисахаридоза I типа составляет 1:100 000 новорожденных, среди больных детей около 50–80% имеют тяжелую форму заболевания (синдром Гурлер), реже встречаются средние (синдром Гурлер–Шейе) и легкие (синдром Шейе) формы заболевания [2]. Пациентам с гурлер-подобным фенотипом свойственны общие внешние, довольно специфичные признаки. Обычно они проявляются задержкой роста, диспропорциональным строением скелета (короткие туловище и шея, длинные конечности), грубыми чертами лица, костными деформациями, тугоподвижностью крупных и мелких суставов [3].

Синдром Гурлер — самая частая и тяжелая форма мукополисахаридоза I типа. При рождении больные дети выглядят нормально, однако в дальнейшем у них появляются характерные симптомы и первыми клиническими проявлениями заболевания часто служат грыжи и гепатосplenомегалия. В среднем болезнь диагностируется в возрасте от 9 мес до 1,5 года. Часто отмечается поражение органов зрения — помутнение роговицы, а в дальнейшем — глаукома [4]. У пациентов с синдромом Гурлер симптомы появляются в раннем детском возрасте — часто наблюдается тяжелое поражение центральной нервной системы, в то время как при синдроме Шейе симптомы менее выражены и возникают значительно позднее, а когнитивные расстройства обычно отсутствуют [5]. Зачастую прогрессирование клинических проявлений мукополисахаридоза приводит к инвалидизации, а при тяжелом течении — к летальному исходу [2].

Диагностика мукополисахаридоза I типа основывается на клинической картине, лабораторных методах — исследовании экскреции дерматансульфата и гепарансульфата с мочой, определении активности альфа-L-идуронидазы в культуре фибробластов, изолированных лейкоцитов либо в пятнах крови, высущенных на фильтровальной бумаге. Диагноз в обязательном порядке подтверждается выявлением мутаций в гене *IDUA* молекулярно-генетическими методами [6].

В настоящее время актуально не только раннее выявление мукополисахаридоза I типа, но и своевременное назначение патогенетической ферментозаместительной терапии. Препарат ларонидаза предназначен для ферментозаместительной терапии больных с тремя клиническими вариантами I типа мукополисахаридоза, обусловленного мутациями гена *IDUA* [7].

По данным литературы, пациенты, не получавшие ферментозаместительной терапии, имели среднюю продолжительность жизни 6,4 года, а пациенты, получавшие ферментозаместительную терапию, — 9 лет. Раннее применение указанной терапии может

замедлить прогрессирование заболевания при форме Шейе и Гурлер–Шейе. Выживаемость детей после 10 лет применения ферментозаместительной терапии составила 45%, а без лечения — 10% [8]. Применение ферментозаместительной терапии может значительно уменьшить размер печени; увеличить расстояние, пройденное в teste 6-минутной ходьбы, уменьшить контрактуры суставов, снизить апноэ во сне и улучшить дыхание у людей с легкой и средней формами мукополисахаридоза I типа [9].

Еще один методом лечения — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, которая проводится больным с синдромом Гурлер в возрасте до 2,5 года при нормальных/субнормальных показателях развития ребенка. По данным авторов, средний возраст пациентов с синдромом Гурлер при проведении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток составил 1,33 года (от 0,1 до 3 лет) [10]. Детям, которым планируется трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, рекомендована ферментозаместительная терапия в течение 12 нед до проведения трансплантации и в течение 15–17 нед после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [11]. Применение ферментозаместительной терапии до и в период подготовки к трансплантации гемопоэтических стволовых клеток может улучшить существующие у ребенка респираторные и кардиальные нарушения в такой степени, что может снизить риск развития осложнений, связанных с трансплантацией. Вероятность выживания пациентов через 2 года после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток составила около 68% и была аналогична через 5 лет (66%) и 10 лет (64%) [10]. Комбинированная терапия с применением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и ферментозаместительной терапии — еще один вариант для людей с тяжелой формой мукополисахаридоза I типа [9].

Согласно результатам анализа затрат на диагностику и лечение детей с мукополисахаридозом I типа ведение и лечение пациентов смягкими формами мукополисахаридоза I типа после проведения селективного скрининга позволит в течение года сэкономить до 17,7 млн рублей [12]. С учетом размера популяции пациентов с недиагностированнымимягкими формами мукополисахаридоза I типа в настоящее время расходы на данную группу составляют 56,7 млн руб., при этом «перерасход» бюджетных средств при несвоевременной диагностике мукополисахаридоза I типа составляет около 22,6 млн руб. в год. Селективный скрининг детей из группы риска развития мукополисахаридоза I типа экономически оправдан и будет способствовать своевременному началу терапии для предупреждения инвалидизации и развития осложнений [12].

**Цель исследования:** оценка эффективности длительной ферментозаместительной терапии на примере лечения пациента с мукополисахаридозом I типа.

**Клинический случай.** Под нашим наблюдением находится девочка 15 лет с диагнозом «мукополисахаридоз I типа, синдром Гурлер. Врожденная недостаточность митрального клапана 3-й степени. Состояние после пластики. Диастолическая дисфункция левого желудочка, недостаточность аортального клапана 1–2-й степени. Дилатация левых отделов сердца. Килевидная деформация грудной клетки. Кифоз. Сгибательная контрактура обоих локтевых суставов. Локтевая косорукость с обеих сторон. Варусная установка стоп. Дисплазия тазобедренных суставов. Пупочная грыжа. Помутнение роговицы. Нейросенсорная тугоухость. Носитель трахеостомы (19.01.2022)». Пациентка на протяжении 12 лет непрерывно наблюдается и получает препарат ларонидазы по жизненным показаниям.

Ребенок от 4-й беременности, вторых срочных родов, с отягощенным акушерским анамнезом (3-я беременность, первые роды — ребенок умер в возрасте 8 мес, на вскрытии обнаружен фиброзэластоз эндокарда левого желудочка). Масса при рождении 3550 г, рост 58 см. оценка по шкале Апгар 8–9 баллов. В роддоме на 2-е сутки выслушан систолический шум. В возрасте 1 мес появились утомляемость и одышка в покое, в связи с чем девочка была госпитализирована в отделение кардиохирургии, выставлен диагноз «врожденная недостаточность митрального клапана 3-й степени с выраженной дилатацией левых отделов сердца. Легочная гипертензия 1-й степени. Дилатационная кардиомиопатия (?). Болезнь накопления (?). Недостаточность кровообращения (НК) 2А». В связи с сохранением одышки в покое, утомляемости, снижением толерантности к физической нагрузке, появлением отеков и потливости на фоне терапии сердечной недостаточности ребенок был госпитализирован в Федеральный центр в возрасте 6 мес с диагнозом «врожденный порок сердца, органическая патология митрального клапана, удвоение клапана с выраженной недостаточностью, выраженная дилатация левых отделов сердца, НК 2А». В указанном учреждении проведено хирургическое лечение в условиях искусственного кровообращения — пластика митрального клапана.

В динамике у пациентки отмечались задержка нервно-психического развития, диффузная мышечная гипотония, нарастание деформации головы и грудной клетки, помутнение роговицы, появление пупочной грыжи, двусторонняя нейрогенная косолапость. В возрасте 1 года 9 мес впервые был выставлен предварительный диагноз «мукополисахаридоз I типа», на основании гарголоидных черт лица, деформации грудной клетки, кифоза, тугоподвижности локтевых суставов, помутнения роговицы, порока сердца, задержки психомоторного развития, варусной установки стоп, пупочной грыжи. В возрасте 1 года 11 мес диагноз мукополисахаридоза I типа подтвержден; уровень альфа-L-идуронидазы в лейкоцитах 0,01 нМ/мг/ч

(норма 61–175,5 нМ/мг/ч), выявлены мутации в гене *IDUA* в компаунд-гетерозиготном состоянии.

В возрасте 2 лет проведен телемедицинский консилиум, на котором рассматривались 2 варианта лечения: трансплантация гемопоэтических стволовых клеток и ферментозаместительная терапия препаратом ларонидазы. В связи с кардиотоксичностью сопроводительной химиотерапии эффективность и безопасность проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток признаны сомнительными. Рекомендовано назначение препарата ларонидазы в дозе 100 ЕД/кг внутривенно капельно, медленно 1 раз в неделю постоянно. В возрасте 2 лет 9 мес ребенок стал получать ларонидазу по 1500 ЕД в неделю. На рис. 1 и 2 представлена динамика физического развития (рост по отношению к массе тела, а также окружность головы) на фоне ферментозаместительной терапии. Отмечается адекватный уровень развития до 4 лет с последующим замедлением темпов физического развития.

В настоящее время состояние ребенка тяжелое по основному заболеванию, ребенок вступает в контакт, отвечает на вопросы. Оценка физического развития в 15 лет: рост 102 см, масса 25,6 кг, по WHO Antro+, z-score вес/возраст = -8,76, z-score индекс массы тела/возраст = 1,21. Гарголоидный фенотип: большая яйцевидная голова, низкорасположенные уши, широкая переносица, килевидная деформация грудины, короткие конечности. Передвигается с помощью коляски. Помутнение роговицы. Нейросенсорная тугоухость. Кожные покровы: смуглые, монголоидные пятна по всему телу, в большом количестве, послеоперационный рубец от срединной стернотомии, трахеостома. Кифоз. Сгибательная контрактура обоих локтевых суставов. Локтевая косорукость с обеих сторон. Варусная установка стоп. Дисплазия тазобедренных суставов. Язык: влажный. Периферические лимфатические узлы: не увеличены. Дыхание: через трахеостому, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, систолический шум средней интенсивности вдоль левого края грудины, обусловленный недостаточностью митрального клапана 2-й степени. Живот мягкий, безболезненный. Паренхиматозные органы не увеличены. Пупочная грыжа. Мочеиспускание не нарушено. Стул ежедневный.

Ребенок часто болеет острыми респираторными вирусными инфекциями. В связи с появившимися приступами апноэ во сне была установлена трахеостома и проведена адено-тонзиллэктомия в возрасте 13 лет. Социализация ребенка: девочка посещала общеобразовательную школу 1–3-й класс, коррекционную школу 4–6-й класс, обучение на дому с 7-го класса по настоящее время.

Получает лечение препаратом ларонидазы 2500 ЕД/нед (5 флаконов) внутривенно медленно. По мере увеличения массы тела проводится коррекция дозы ферментозаместительной терапии.

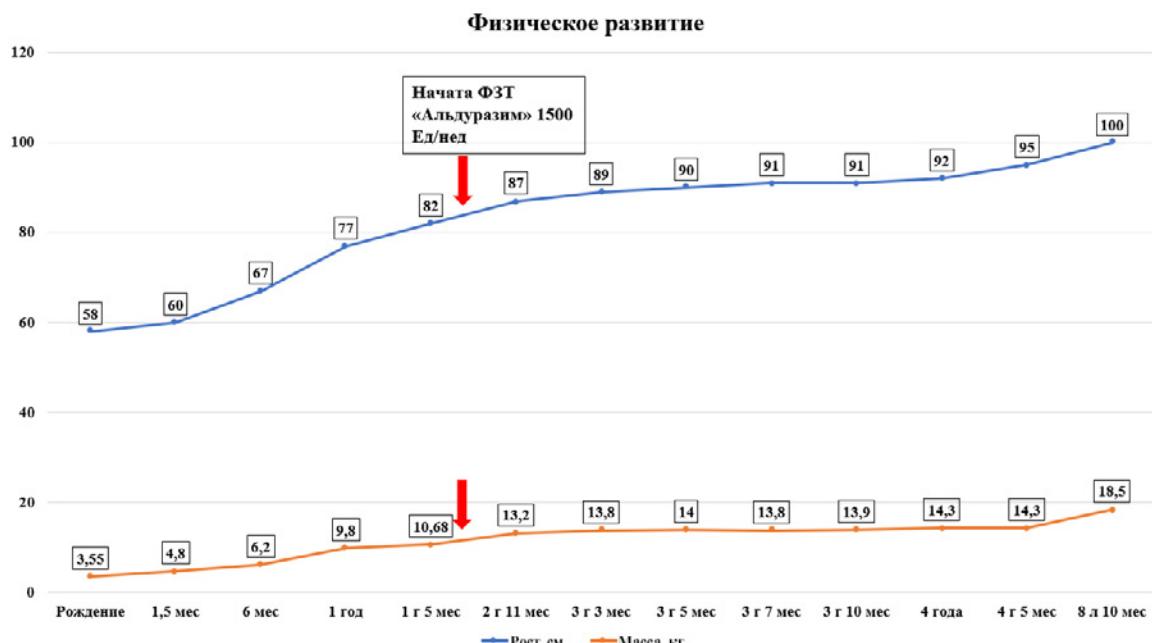


Рис. 1. Динамика физического развития (рост по отношению к массе тела) на фоне ферментозаместительной терапии (ФЗТ) (составлено автором).

Fig. 1. Dynamics of physical development (growth in relation to body weight) against the background of enzyme replacement therapy (compiled by the author).

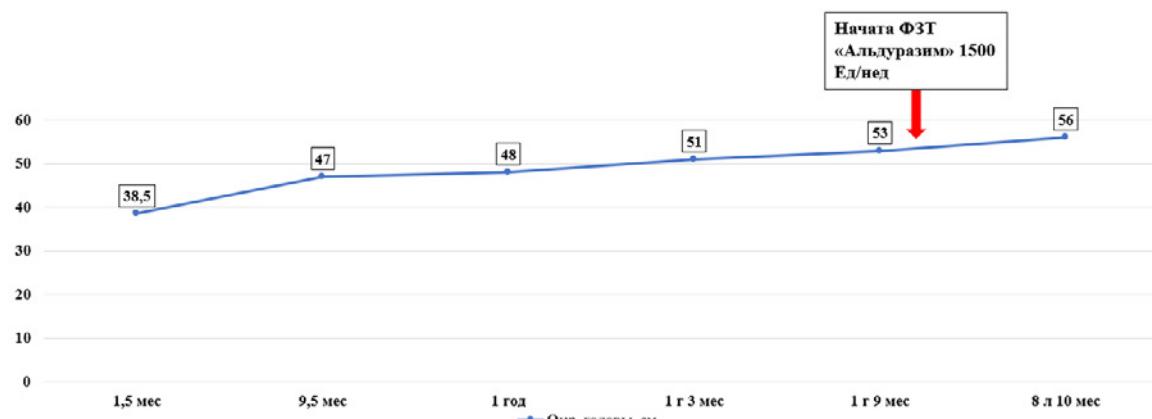


Рис. 2. Динамика физического развития (окружность головы) на фоне ферментозаместительной терапии (ФЗТ) (составлено автором).

Fig. 2. Dynamics of physical development (head circumference) against the background of enzyme replacement therapy (compiled by the author).

## Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует сложность ранней диагностики мукополисахаридоза. В первые 10 лет жизни на фоне терапии отмечалась положительная динамика клинических симптомов, подтвержденная улучшением состояния ребенка, а также результатами лабораторных и функ-

циональных исследований, однако в дальнейшем, несмотря на коррекцию дозы ферментозаместительной терапии, болезнь прогрессировала. Отсутствие настороженности врачей в отношении указанного заболевания — одна из причин поздней диагностики, и, соответственно, позднего начала патогенетической терапии, ухудшения прогноза для пациента.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Моногарова Л.И., Шамраева В.В., Колчина Т.Л. Случай мукополисахаридоза I типа (синдром Гурлер–Шейне) — история болезни с рождения до 18 лет. Амурский медицинский журнал 2023; 1(11): 52–56. [Monogarova L.I., Shamraeva V.V., Kolchina T.L. A case of mucopolysaccharidoses type I (Hurler–Scheine syndrome) — medical history from birth to 18 years. Amurskii meditsinskii zhurnal 2023; 1(11): 52–56. (in Russ.)] DOI: 10.24412/2311–5068–2023–11–1–52
2. Мукополисахаридоз I типа. Клинические рекомендации 2021: 66. [Mucopolysaccharidoses type I. Clinical

- guidelines 2021: 66. (in Russ.)] [https://cr.menzdrav.gov.ru/recomend/291\\_1](https://cr.menzdrav.gov.ru/recomend/291_1) / Ссылка активна на 9.09.2024.
3. Богословская Е.А., Вернигова А.А. Редкий клинический случай мукополисахаридоза I типа. Здравоохранение Югры: опыт и инновации 2022; 32(3): 12–16. [Bogoslovskaja E.A., Vernigova A.A. A rare clinical case of mucopolysaccharidosis type I. Zdravookhranenie Jugry: opty i innovatsii 2022; 32(3): 12–16. (in Russ.)]
  4. Горбунова В.Н., Бучинская Н.В. Лизосомные болезни накопления: мукополисахаридозы I и II типов. Педиатр 2021; 3(12): 69. [Gorbunova V.N., Buchinskaja N.V. Lysosomal storage diseases: mucopolysaccharidoses types I and II. Pediatr 2021; 3(12): 69. (in Russ.)] DOI: 10.17816/PED12369–83
  5. Моисеев С.В., Новиков П.И., Фомин В.В. Мукополисахаридозы — путь к диагнозу. Клиническая фармакология и терапия 2018; 3: 41–47. [Moiseev S.V., Novikov P.I., Fomin V.V. Mucopolysaccharidoses — the path to diagnosis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya 2018; 3: 41–47. (in Russ.)]
  6. Рылова Н.В., Шакирова А.Р., Хусаинова А.Р., Халиуллина Ч.Д., Волкова А.А., Сафиуллина Р.М. и др. Мукополисахаридоз I типа — синдром Гурлер. Практическая медицина 2020; 1(18): 126–129. [Rylova N.V., Shakirova A.R., Husainova A.R., Haliullina Ch.D., Volkova A.A., Safiullina R.M. et al. Mucopolysaccharidosis type I — Hurler syndrome. Prakticheskaya meditsina 2020; 1(18): 126–129. (in Russ.)] DOI: 10.32000/2072–1757–2020–1–126–129
  7. Николаева Е.А., Семячкина А.Н. Современные возможности лечения наследственных заболеваний у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2018; 4(63): 6–14. [Nikolaeva E.A., Semjachkina A.N. Modern possibilities of treatment of hereditary diseases in children. Rossijskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2018; 4: (63): 6–14. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–4–6–14
  8. Eisengart J.B., Rudser K.D., Xue Y., Orchard P., Miller W., Lund T. et al. Long-term outcomes of systemic therapies for Hurler syndrome: an international multicenter comparison. Genet Med 2018; 20(11): 1423–1429. DOI: 10.1038/gim.2018.29
  9. Magoulas P.L. Mucopolysaccharidosis Type I (MPS 1). Medical Home Portal 2019: 14. <https://www.medicalhome-portal.org/diagnoses-and-conditions/mucopolysaccharidosis-type-i> / Ссылка активна на 9.09.2024.
  10. Moore D., Connock M.J., Wraith E., Lavery C. The prevalence of and survival in Mucopolysaccharidosis I: Hurler, Hurler-Scheie and Scheie syndromes in the UK. Orphanet J Rare Dis 2008; 16: 3–24. DOI: 10.1186/1750–1172–3–24
  11. Вашиакадзе Н.Д., Журкова Н.В., Бабайкина М.А., Доброток А.В., Гордеева О.Б., Намазова-Баранова Л.С. Комбинированная терапия при тяжелых формах мукополисахаридоза, тип I (синдроме Гурлер): описание клинических случаев. Вопросы современной педиатрии 2023; 22(6): 554–559. [Vashakmadze N.D., Zhurkova N.V., Babajkina M.A., Dobrotok A.V., Gordeeva O.B., Namazova-Baranova L.S. Combination therapy for severe forms of mucopolysaccharidosis type I (Hurler syndrome): description of clinical cases. Voprosy sovremennoi pediatrii 2023; 22(6): 554–559. (in Russ.)] DOI: 10.15690/vsp.v22i6.270112
  12. Крысанов И.С., Крысанова В.С., Ермакова В.Ю. Клинико-экономическое обоснование скрининга на мукополисахаридоз I типа у детей групп риска. Качественная клиническая практика 2021; 3: 4–15. [Krysanov I.S., Krysanova V.S., Ermakova V.Yu. Clinical and economic rationale for screening for mucopolysaccharidosis type I in children at risk. Kachestvennaya klinicheskaya praktika 2021; 3: 4–15. (in Russ.)] DOI: 10.37489/2588–0519–2021–3–4–15

Поступила: 06.08.24

**Конфликт интересов:**

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Received on: 2024.08.06

**Conflict of interest:**

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.