

Поражение сердца при мукополисахаридозах

М.И. Довгань, Ю.М. Белозеров, А.Н. Семячкина

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии, Москва

Heart damage in mucopolysaccharidosis

M.I. Dovgan, Yu.M. Belozеров, A.N. Semyachkina

Research Clinical Institute of Pediatrics, Moscow

Представлены данные литературы, отражающие вопросы современной классификации, генеалогии, клинических проявлений, диагностики, лечения и профилактики одной из наиболее частых нозологических форм лизосомных болезней накопления — мукополисахаридозов. Особое внимание уделено патологии сердечно-сосудистой системы при данной группе заболеваний. Установлено, что поражение сердца является одним из кардинальных признаков мукополисахаридозов, нередко приводящим к довольно ранним летальным исходам. Патология сердца зарегистрирована при всех типах мукополисахаридозов, однако она наиболее значима для больных с тремя клиническими вариантами синдрома Гурлер, синдромами Хантера и Марото—Лами. Согласно данным литературы, характерными признаками поражения сердечно-сосудистой системы при мукополисахаридозах следует считать: утолщение клапанов с развитием их дисфункции (при этом тяжесть поражения левосторонних клапанов более выражена), гипертрофию миокарда, нарушение проводимости, поражение коронарных артерий, артериальную гипертензию. Многие исследователи подчеркивают трудности клинико-функционального обследования сердечно-сосудистой системы у больных с мукополисахаридозами, что обусловлено наличием физических и интеллектуальных ограничений у пациентов, а также постепенным нарастанием симптоматики. Для лечения сердечно-сосудистой патологии при мукополисахаридозах используются медикаментозные и хирургические методы. В последние годы наибольшую актуальность приобретают заместительная ферментотерапия и трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Данные методы могут остановить прогрессирование заболевания, способствовать регрессу гипертрофии желудочков и стабилизации функции левого желудочка.

Ключевые слова: Ключевые слова: дети, лизосомные болезни накопления, мукополисахаридозы, сердечно-сосудистая система, диагностика, лечение.

The paper gives the data available in the literature on the current classification, genealogy, clinical manifestations, diagnosis, treatment, and prevention of mucopolysaccharidosis, one of the most common nosological entities of lysosomal storage diseases. Particular emphasis is laid on cardiovascular pathology in this group of diseases. Heart damage is ascertained to be one of the cardinal signs of mucopolysaccharides frequently leading to rather early fatal outcomes. Cardiac pathology is notified in all types of mucopolysaccharidoses; however, it is most important for patients with three clinical variants of Hurler syndrome, Hunter syndrome, and Maroteaux-Lamy syndrome. According to the data available in the literature, the characteristic signs of cardiovascular system damage in mucopolysaccharides should be considered to be: thickening of the valves with the development of their dysfunction (the severity of left-sided valve lesion being more pronounced), myocardial hypertrophy, conduction disturbance, coronary artery lesion, and arterial hypertension. Many investigators emphasize difficulties in clinically and functionally examining the cardiovascular system in patients with mucopolysaccharides, which is due to physical and intellectual limitations in the patients and to a gradual progression of symptoms. Medical and surgical methods were used to treat cardiovascular disease in mucopolysaccharides. Enzyme replacement therapy and hematopoietic stem cell transplantation have become much more topical in the past years. These methods may stop disease progression and favor regression of ventricular hypertrophy and stabilization of left ventricular function.

Key words: Key words: children, lysosomal storage diseases, mucopolysaccharides, cardiovascular system, diagnosis, treatment.

Мукополисахаридозы — одна из наиболее частых нозологических форм болезней накопления. При этой патологии в результате недостаточности лизосомных ферментов нарушается катаболизм основного вещества соединительной ткани — глико-

зоаминогликанов, происходит накопление их в лизосомах, что приводит к грубым клеточным изменениям и формированию характерной клинической картины.

Основные сведения о мукополисахаридозах

В таблице дана современная классификация мукополисахаридозов, основные сведения о локализации генов, некоторых клинических особенностях. По данным литературы, из всех представленных в таблице типов мукополисахаридозов наиболее часто встречаются синдромы Гурлер и Хантера (I и II типы мукополисахаридозов). Синдром Хантера характеризуется рецессивным, сцепленным с хромо-

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 3:22–31

Адрес для корреспонденции: Белозеров Юрий Михайлович — д.м.н., проф., гл.н.с. отдела патологии сердечно-сосудистой системы Научно-исследовательского клинического института педиатрии

Довгань Михаил Иванович — врач — детский кардиолог того же отдела
Семячкина Алла Николаевна — д.м.н., гл.н.с. отдела психоневрологии и наследственных заболеваний с нарушением психики того же института
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

сомой X наследованием, остальные типы мукополисахаридозов наследуются аутосомно-рецессивно. Согласно современной классификации, I тип включает в себя три клинических варианта: синдромы Гурлер, Гурлер—Шейе и Шейе. Синдрому Гурлер свойственны самая высокая частота встречаемости (1:40 000 новорожденных), ранняя (в первые месяцы жизни) манифестация, наиболее тяжелые клинические проявления и меньшая продолжительность жизни больного [1, 2].

Частота встречаемости синдрома Гурлер—Шейе (H/S тип мукополисахаридоза) составляет 1: 80 000—1: 100 000 новорожденных; заболевание характеризуется более поздним (1—2 года жизни) проявлением симптомов, менее тяжелые проявления, большая продолжительность жизни и нормальный или незначительно сниженный интеллект. Больные обычно адекватно социально адаптированы, успешно учатся в общеобразовательных школах, часто имеют хобби и получают среднее специальное или высшее образование (чаще гуманитарное) [2].

Частота синдрома Шейе (IS тип мукополисахаридоза) 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 [2].

Синдром Хантера по тяжести клинической симптоматики делится на две формы: легкую и тяжелую. Больные с тяжелой формой течения имеют грубую умственную отсталость и меньшую продолжительность жизни (как правило, не превышающую 15—16 лет). Дети с более легкой формой заболевания отличаются нормальным интеллектом, большей продолжительностью жизни (до 50 лет и более), могут обучаться по общеобразовательной программе, успешно заканчивать высшие учебные заведения и не менее успешно работать по специальности, а также вступать в брак и иметь здоровое потомство [3].

Все 4 типа синдрома Санфилиппо — одна из наиболее тяжелых форм патологии. В России чаще встречается синдром Санфилиппо А, а случаев мукополисахаридоза III D не было зарегистрировано вовсе. Заболевание отличает грубое снижение интеллекта, как правило, нормальные показатели физического развития и менее выраженное поражение других жизненно важных органов и систем организма. По данным исследователей, клинически все 4 типа синдрома Санфилиппо неразличимы.

Синдромы Моркио А и В характеризует диспропорциональная карликовость, рахитоподобные изменения скелета и нормальный интеллект, что способствует их нормальной интеграции в общество.

Синдром Марото—Лами отличают карликовый рост с выраженными изменениями опорно-двигательного аппарата, патология сердечно-сосудистой

Таблица. Современная классификация и основные сведения о мукополисахаридозах [1, 2]

Тип мукополисахаридозов	Локализация гена	Сроки манифестации	Дефект лизосомного фермента	Фракции накапливающихся глюкозаминогликанов
I тип: синдром Гурлер (H), Гурлер—Шейе (H/S), Шейе (S)	4p 16.3	H: < 1 года H/S: 3—8 лет S: 10—20 лет	α -L-идуронидаза	Гепарансульфат Дерматансульфат
II тип: синдром Хантера, легкая и тяжелая формы	Xq 27.1-q28	Тяжелая форма: 1—2 года Легкая форма: 3—5 лет	Идуронат-2-сульфатаза	То же
III тип: синдромы Санфилиппо А, В, С, D	A: 17q25.3 B: 17q 21 C: 8p11.21 D: 12q 14	4—6 лет	A: Гепаран-N- сульфатаза; B: N-ацетил- α -D-глюкозаминидаза; C: ацетил-КоА: - α - глюкозаминидаза-N-ацетилтрансфераза; D: N-ацетилглюкозамин-6-сульфатсульфатаза	Гепарансульфат
IV тип: синдромы Моркио А, В	A: 16q24.3 B: 3p21.33	1—3 года	A: N-ацетилгалактозамин-6-сульфатаза B: β -галактозидаза	Кератансульфат А и В
VI тип: синдром Марото—Лами	5q11-q13	1—9 лет	Арилсульфатаза В	Дерматансульфат
VII тип: синдром Слая	7q21.11	Варьируют	β -D-глюкуронидаза	Хондроитинсульфаты
IX тип	?	Подростковый	Гиалуронидаза	Гиалуроновая кислота

системы, паренхиматозных органов, глаз и слуха, а также нормальный интеллект. Выделяют две формы болезни — легкую и тяжелую.

Синдрому Слая свойственны «гурлерподобный» фенотип с грубым снижением интеллекта. Описаны случаи внутриутробной гибели плода вследствие развившейся водянки. В России этот тип мукополисахаридоза описан не был.

До настоящего времени в литературе имеются сведения только об одном пациенте с мукополисахаридозом IX [4, 5].

Поражение сердечно-сосудистой системы

Поражение сердечно-сосудистой системы является одним из кардинальных признаков мукополисахаридозов. Эти изменения носят разнообразный характер и наблюдаются практически при всех типах заболевания. Первые кардиологические исследования у больных с мукополисахаридозами были выполнены около 50 лет назад [6, 7].

Установлено, что первое место по частоте, срокам манифестации и тяжести вовлечения в патологический процесс сердечно-сосудистой системы занимают I, II и VI типы мукополисахаридозов, в то время как у пациентов с синдромами Санфилиппо и Моркио эти изменения встречаются существенно реже [8–10]. Слишком малая распространенность мукополисахаридоза VII типа не позволила определить частоту поражения сердца при синдроме Слая.

Анализ причин летальных исходов у больных с различными типами мукополисахаридозов, не получавших патогенетической терапии, показал, что смерть чаще всего наступала в результате дыхательной недостаточности или сердечных заболеваний [11]. Среди последних наиболее значимы сердечная недостаточность, внезапная смерть от аритмии (в том числе полная атриовентрикулярная блокада) [12] и окклюзия коронарных артерий [13]. Следует подчеркнуть, что поражение сердца при мукополисахаридозах долгое время не сопровождается характерной клинической симптоматикой и поэтому остается не диагностированным. Такой факт влечет за собой существенное снижение истинного процента частоты болезни сердца при мукополисахаридозах. Так, только 6 из 26 пациентов с мукополисахаридозами и эхокардиографическими признаками поражения сердца имели клинические проявления со стороны сердечно-сосудистой системы [10]. Это дало основание исследователям подчеркнуть важность и необходимость проведения больным полного обследования сердца после установления им диагноза мукополисахаридоза [14].

Частота и тяжесть поражения сердца

Большинство авторов обращают внимание на чрезвычайную редкость кардиологических исследований с участием большого числа больных с отдельными типами мукополисахаридозов. Тем не ме-

нее, выявлена очень высокая распространенность и тяжесть сердечно-сосудистых нарушений у лиц с различными типами мукополисахаридозов (преимущественно I, II и VI), составляющая от 60 до 100% [9, 10, 12, 15]. Исследователями установлена взаимосвязь поражения клапанного аппарата сердца и нарушенного катаболизма дерматансульфата. Это прежде всего относится к трем клиническим вариантам мукополисахаридоза I, а также синдромам Хантера и Марото–Лами (II и VI типы мукополисахаридозов), но совершенно не касается мукополисахаридозов III и IV, так как синдромы Санфилиппо и Моркио характеризуются накоплением гепаран- и кератансульфатов соответственно [8–10].

Показано, что у лиц с первым клиническим вариантом мукополисахаридоза I (синдром Гурлер) сердечная патология обычно развивается в раннем возрасте и быстро прогрессирует [16], в то время как при синдромах Гурлер–Шейе и Шейе поражение сердца проявляется существенно позже и характеризуется более легким и медленным течением [17]. Тем не менее, исследователи обращают внимание на прогрессиентность всех типов мукополисахаридозов и подчеркивают, что это в первую очередь касается и поражений сердца, частота и тяжесть которых увеличивается с возрастом больного [9, 10].

Наиболее характерной патологией сердца при мукополисахаридозах большинство исследователей считают прогрессирующее поражение его клапанов, которое регистрируется у 60–90% пациентов [9]. Утолщение клапанов с развитием дисфункции наблюдается у всех больных с тяжелой формой мукополисахаридоза VI типа [18], более чем у 80% лиц с тремя клиническими вариантами мукополисахаридоза I типа [15, 19] и у 57% пробандов с синдромом Хантера (мукополисахаридоз II типа) [20].

В большинстве исследований сообщается, что клапанная регургитация является более распространенной, чем стеноз. При этом поражение митрального клапана встречается чаще по сравнению с аортальным. Вовлечение в патологический процесс левосторонних клапанов (митрального и аортального) относительно правосторонних (трехстворчатого и легочного) по своим проявлениям более значимо [9, 19].

Клапанный стеноз или недостаточность приводят к перегрузке объемов левых предсердия и/или желудочка, дилатации и гипертрофии последнего и, в конечном итоге, к систолической и диастолической дисфункции. Ретроспективное наблюдение за детьми с различными типами мукополисахаридозов констатирует, что гипертрофия левого желудочка и диастолическая дисфункция проявляются на ранних стадиях основного заболевания, в то время как дилатация желудочков и систолическая дисфункция свойственны поздним стадиям болезни.

Результаты патоморфологического исследования створок митрального клапана у больных с мукополисахаридозами свидетельствуют об их заметном диффузном утолщении и существенном уплотнении (хрящеподобная консистенция). Сухожильные нити клапана укорочены, папиллярные мышцы утолщены, что приводит к ограничению подвижности створок [21]. Кальциевые депозиты обычно обнаруживаются в области митрального кольца [22]. Аналогичная картина наблюдается со стороны аортального клапана: происходит прогрессивное его утолщение и дисфункция. Указанные патологические изменения обуславливают недостаточность и/или стеноз, которые легко определяются по двухмерной эхокардиографии и доплеровскому сканированию [23]. Такие нарушения регистрируются, как правило, на поздней стадии заболевания.

Частота различных поражений сердца при мукополисахаридозах у детей приведена на рисунке, на котором видно, что наиболее значимыми изменениями сердца у больных являются левостороннее поражение клапана, гипертрофия левого желудочка и легочная гипертензия [10].

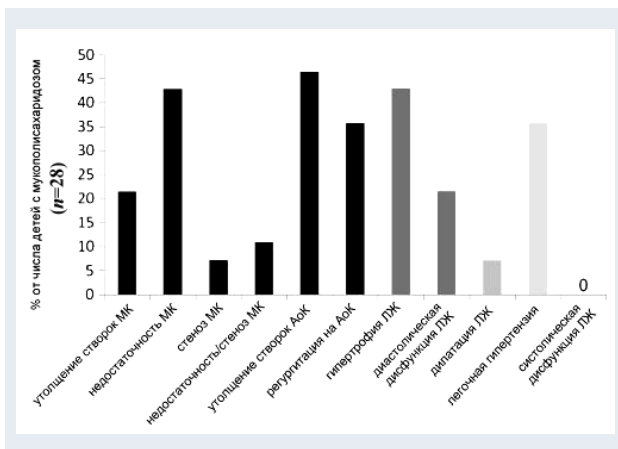


Рисунок. Результаты эхокардиографического обследования 28 пациентов в возрасте от 2 до 14 лет (средний возраст 9 лет) с мукополисахаридозами I—VII типа.

МК — митральный клапан; АоК — аортальный клапан; ЛЖ — левый желудочек.

Болезни коронарных артерий

Сужение коронарных артерий и/или окклюзия были описаны у больных со всеми типами мукополисахаридозов [24], однако наиболее часто эта патология встречается при синдромах Гурлер и Хантера (мукополисахаридозы I и II). Диффузная пролиферация интимы больших эпикардиальных коронарных артерий, приводящая к сужению просвета сосуда, обусловлена отложением гликозаминогликанов. Эти изменения наиболее рано проявляются у больных с первым клиническим вариантом синдрома Гурлер [25]. Окклюзия коронарного сосуда почти всегда происходит в центральной зоне. Апикальные аневризмы

левого желудочка и окклюзии коронарных артериол характерны также для мукополисахаридозов II и VI (синдромы Хантера и Марото—Лами) [24].

Другие сосудистые аномалии

У пациентов с мукополисахаридозами обнаруживается увеличение толщины стенки крупных сосудов с сужением или расширением их диаметра [20, 26]. Диффузное сужение грудной и брюшной аорт происходит у 30% лиц с мукополисахаридозами I и II. Сужение в области перешейка аорты может потребовать хирургического вмешательства [27]. Артериальная гипертензия в связи с сужением сосудов распространена среди лиц с мукополисахаридозами I и II [20] и значительно реже наблюдается при других типах, в первую очередь при синдроме Марото—Лами [28]. Расширение восходящей аорты сопровождается значительным снижением эластичности сосуда при мукополисахаридозе I [29]. Это может быть связано с влиянием гликозаминогликанов на тропоэластин, в результате чего снижается содержание эластина [26]. Исследования, проведенные на экспериментальных животных с мукополисахаридозами I и VII, показали, что дилатация аорты возникает из-за деградации эластина под воздействием матричной металлопротеиназы-12 и/или катепсина S [30].

Нарушение ритма сердца и проводимости

Нарушения проводимости наиболее часто (44%) регистрируется у пациентов с мукополисахаридозом VI типа и значительно реже (7%) у больных с мукополисахаридозом I типа [3, 20]. В ряде случаев у пробандов с мукополисахаридозами II, III и VI было документировано развитие полной атриовентрикулярной блокады с последующей необходимостью имплантации кардиостимулятора [31]. Фиброз проводящей системы сердца с инфильтрацией гликозаминогликанами был выявлен у одного пациента с мукополисахаридозом VI, который скоропостижно скончался [32].

Роль гликозаминогликанов в патогенезе сердечно-сосудистых нарушений

Большинство авторов считают, что нарушение катаболизма гликозаминогликанов с нарастающей инфильтрацией ими ткани сердца и сосудов несет ответственность за анатомические и функциональные изменения клапанов, коронарных артерий, сосудов, проводящей системы и миокарда [12, 26]. Самое большое число работ, посвященных анализу гистологических и морфологических показателей у больных с мукополисахаридозами, касается публикаций о мукополисахаридозе I типа, особенно его первым клиническим варианте — синдроме Гурлер. Установлено, что характерным для заболевания является повышенное содержание гликозаминогликанов в сердце и сосудах, а также проникновение «светлых» и зернистых клеток в клапаны сердца (створки, клапанные отверстия и сухожильные хорды), эндокард, миокард, ко-

ронарные артерии, аорту и проводящую систему [33]. Экспертиза ткани сердца с помощью световой микроскопии обнаружила вакуолизованные клетки с увеличенной цитоплазмой, являющиеся морфологическими последствиями накопления гликозаминогликанов [14].

Известно, что гепаран-, дерматан-, хондроитин- и кератансульфаты — сульфатированные гликозаминогликаны, служащие нормальными компонентами клапанов сердца и магистральных сосудов [34, 35]. В исследованиях была доказана причастность нарушенного катаболизма протеогликанов в генезе миксоматоза митрального клапана [36], аневризмы аорты [37] и атеросклероза сосудов [38]. Ранее было отмечено, что дерматансульфат является важным компонентом нормальной ткани клапана [35]. Этим объясняется прочная связь мукополисахаридов I, II и VI типов с патологией клапанов сердца, характеризующихся преимущественным накоплением дерматансульфата [10]. В толще клапанов сердца при всех типах мукополисахаридозов находятся гликозаминогликановые клетки, так называемые «ясные», клетки «Гарголя», или клетки Гурлер. В последнее время эти клетки были идентифицированы при мукополисахаридозе I [39]. Механизмы, с помощью которых накопление гепарансульфатированных протеогликанов и наличие сосудистых интерстициальных клеток влияют на магистральные сосуды и коронарные артерии при мукополисахаридозах I, II и III типов, остаются неизвестными. По одной из гипотез, гликозаминогликаны индуцируют воспаление путем активации Toll-подобного рецептора 4-го пути, что приводит к деградации протеаз [40].

Диагностика и регулярный мониторинг патологии сердца при мукополисахаридозах. Физикальное обследование

По заключению специалистов, осмотр больных с мукополисахаридозами нередко является сложной задачей из-за их физической и часто интеллектуальной недостаточности. Полное обследование пациента должно включать измерение артериального давления на верхних и нижних конечностях (чтобы исключить коарктацию аорты), определение частоты пульса, пальпацию пульса на всех конечностях, а также тщательную аускультацию сердца и легких. Другие аспекты кардиологического обследования, например, оценка яремных вен или гепатоспленомегалии, могут быть невыполнимыми из-за короткой шеи и увеличения внутренних органов больного. Множественный дизостоз и контрактуры суставов осложняют измерение артериального давления. Выслушивание тонов сердца часто затруднено в связи с наличием шумного дыхания больного. Следует еще раз отметить, что отсутствие шумов в сердце не исключает наличие клапанного порока. Известно, что клапанный стеноз

и/или регургитация легкой и умеренной степени часто не сопровождаются шумами в сердце.

Неинвазивные методы диагностики

Трансторакальная двухмерная эхокардиография благодаря своей универсальности, простоте исполнения и экономической эффективности является основным методом визуализации и используется для оценки состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с мукополисахаридозами [41]. Эхокардиография обеспечивает надежное измерение размеров камер желудочков (как систолического, так и диастолического), толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки, массы миокарда, показатели которых рассчитываются с учетом относительной площади поверхности тела. С помощью эхокардиографии могут быть определены точные параметры сократительной функции левого желудочка (фракции укорочения и выброса). Допплеровские потоки клапанов сердца позволяют дифференцировать стенозы и регургитации клапанов, а также провести оценку состояния правого желудочка и давления в легочной артерии [41]. Однако, несмотря на свои преимущества, эхокардиография дает лишь ограниченную информацию о состоянии коронарных артерий. Трансторакальная эхокардиография осуществляется без премедикации в том случае, если во время исследования возможен любой контакт с ребенком (он может оставаться на руках у родителей и пользоваться видео или игрушками). В некоторых случаях трансторакальная эхокардиография трудно выполняется, что обусловлено наличием у больного сколиоза или эмфиземы легких.

Чреспищеводная эхокардиография обычно не используется у детей с мукополисахаридозами, так как нередко требует проведения общей анестезии, которая чревата осложнениями со стороны дыхательных путей. Магнитно-резонансная томография и компьютерная томография являются высокоинформативными методами, свидетельствующими о деятельности сердца, однако редко используются у детей с мукополисахаридозами [41]. Определение коронарной артериопатии у больных с мукополисахаридозами проблематично, так как диффузный характер поражения коронарных сосудов существенно отличается от типичной атеросклеротической ишемической болезни сердца [42].

Стандартная двенадцатиканальная электрокардиография является наиболее важным методом, используемым для оценки состояния сердца у детей с мукополисахаридозами. Проводится определение частоты сердечных сокращений и ритма, а также исследование проводимости (интервал $P-R$, QRS , продолжительность интервала $Q-T$). В случаях, когда имеются признаки блокады проводимости или аритмии используется более длительный мониторинг (холтеровское мониторирование), необходимый

для выявления нарушений сердечного ритма и его вариабельности. При проведении холтеровского мониторирования следует обратить внимание на наличие признаков ишемии у этой группы пациентов.

Таким образом, дети с мукополисахаридозами должны пройти кардиологическое обследование, эхокардиографию и двенадцатиканальную электрокардиографию сразу после постановки диагноза, затем необходим регулярный мониторинг (каждые 1–2 года при мукополисахаридозах I и VI типов и каждые 1–3 года при мукополисахаридозе II типа) для своевременного выявления изменений и их динамики [28]. Полная кардиологическая оценка включает измерение артериального давления на руках и ногах, аускультацию, выполнение трансторакальной двухмерной и доплеровской эхокардиографии, двенадцатиканальной электрокардиографии и холтеровского мониторирования [28].

Лечение поражений сердечно-сосудистой системы при мукополисахаридозах

Лечение пациента зависит от типа мукополисахаридоза и включает в себя симптоматическую медикаментозную и хирургическую помощь, ферментозаместительную терапию или трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. Если симптоматическая медицинская помощь сосредоточена на лекарственной терапии (в том числе лечении сердечной недостаточности) и сердечной хирургии, патогенетическая терапия (трансплантация гемопоэтических стволовых клеток и ферментозаместительная терапия) направлена на восстановление функции фермента, которое постепенно останавливает прогрессирование заболевания. Патогенетическая терапия пролонгирует продолжительность жизни и улучшает клиническое состояние, особенно когда она выполняется в раннем возрасте [12].

В педиатрической практике четкие рекомендации в отношении медикаментозного лечения сердечно-сосудистых расстройств при мукополисахаридозах не определены [47]. Назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента считается целесообразным у детей с аортальной или митральной недостаточностью, артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью.

Хирургическое лечение

Хирургическая коррекция клапанов сердца является одной из самых часто выполняемых процедур у пациентов с мукополисахаридозами [2]. Об успешной вальвулопластике или замене клапана сообщено при всех типах мукополисахаридозов. Замена митрального клапана была выполнена при мукополисахаридозах I, II, VI тип и у одного ребенка с мукополисахаридозом III типа. Об успешной замене аортального клапана сообщено при мукополисахаридозах I, IV и VI типов. Процедура Ross, когда аортальный клапан заменяется собственным клапаном

легочной артерии, противопоказана пациентам с мукополисахаридозами [5]. Комбинированная замена аортального и митрального клапанов с хорошими результатами была проведена у взрослых и 12-летних подростков с мукополисахаридозом I типа; у взрослых пациентов с мукополисахаридозами II и VI типов. Сообщено о благоприятных результатах замены митрального и аортального клапанов у 3 пациентов с синдромом Шейе и у одного с легкой формой синдрома Хантера в возрасте 13–53 лет [9].

Другие успешные оперативные вмешательства на сердце включают закрытие дефекта межжелудочковой перегородки у ребенка с мукополисахаридозом III типа и устранение «коарктации» аорты после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у 3-летнего мальчика с синдром Гурлер [27].

Долгосрочные результаты, как правило, благоприятны. При выборе больных для хирургического вмешательства следует исходить из оценки общего состояния здоровья пациента и вероятности потенциальных рисков от интубации. Наличие черепнолицевых аномалий, чрезмерная узость глотки и верхних дыхательных путей, ригидность затылочных мышц, а также неустойчивость атлантаксиального соединения (риск повреждения спинного мозга) [28] непременно должны быть учтены при проведении интубации с обязательным обеспечением проходимости дыхательных путей у пациентов с мукополисахаридозами. Интубация таким больных должна проводиться с использованием волоконно-оптического бронхоскопа.

Профилактику эндокардита рекомендуется осуществлять пациентам с инфекционным эндокардитом в анамнезе и при протезировании клапана [23].

Влияние патогенетической терапии на структуры и функции сердца

Одним из современных методов лечения мукополисахаридозов является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, которая применяется для терапии данной патологии в течение последних 30 лет. В настоящее время принято считать, что этот вид лечения показан только пациентам в возрасте до 2,5 лет, страдающим тяжелой формой мукополисахаридоза I типа (синдромом Гурлер). Установлено, что трансплантация гемопоэтических стволовых клеток значительно увеличивает продолжительность жизни этих больных и предупреждает неврологические нарушения. Установлено, что успешная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток обуславливает постепенный регресс гипертрофии сердца у больных, но не оказывает влияния на клапанную дисфункцию. Положительное воздействие данного вида лечения при остальных типах мукополисахаридозов не доказано. В то же время высокий риск для жизни указанной процедуры, трудности подбора донора, а также посттрансплантационные

осложнения создают существенные проблемы в применении этого метода лечения при мукополисахаридозах.

В настоящее время все большую актуальность приобретает новая технология лечения мукополисахаридозов — ферментозамещающая терапия. На сегодняшний день препараты ферментозамещающей терапии получены для лечения мукополисахаридозов I типа (Альдуразим® — ларонидаза), II типа (Элапраза® — идурсульфаз) и VI типа (Наглазим® — галсульфаз). Все три препарата зарегистрированы в России. Проходит клинические испытания генно-инженерный ферментозамещающий препарат для лечения больных с IVA типом мукополисахаридоза — синдромом Моркио А.

Принцип ферментозаместительной терапии основан на восстановлении уровня энзиматической активности, достаточной для гидролиза накопленных субстратов и для предотвращения их дальнейшего накопления. Препараты вводятся парентерально в различных дозировках, рассчитанных на 1 кг массы тела, длительно (3—4 ч) с периодичностью 1 раз в неделю, пожизненно.

Для оценки терапевтической эффективности генно-инженерных ферментозамещающих препаратов используют международные критерии, включающие исследование в динамике следующих показателей: результаты шаговой пробы (измеряется расстояние, которое больной может самостоятельно пройти в течение 6 мин, или время трехминутного подъема по лестнице — для больных с VI типом мукополисахаридоза); оценку функции внешнего дыхания; показатели массы левого желудочка; амплитуду движений в суставах; размеры паренхиматозных органов; антропометрические параметры; данные почечной экскреции гликозаминогликанов. Наиболее информативными являются показатели шаговой пробы, почечной экскреции гликозаминогликанов, размеры паренхиматозных органов.

Влияние ферментозамещающей терапии на структуру и функцию сердца у пациентов с мукополисахаридозами описано лишь в нескольких исследованиях. Как и трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, длительное применение ферментозамещающей терапии может улучшить систолическую функцию желудочков и привести к исчезновению гипертрофии сердца и у взрослых, и у детей с мукополисахаридозами I и II типов. Тем не менее, ферментозамещающая терапия не предотвращает прогрессирования стеноза и регургитации клапанов при мукополисахаридозах I, II и VI. Ряд авторов наблюдал стабилизацию поражения клапанов у некоторых пациентов в течение ограниченного периода исследования [9, 18].

Ферментозамещающую терапию, как правило, на-

чинают у детей старшего возраста (чаще после 5 лет) с установленным поражением клапанов сердца. Вполне возможно, что раннее назначение такого лечения может предотвратить или уменьшить утолщение клапанов сердца и дисфункцию миокарда при мукополисахаридозах, как было показано в двух последних исследованиях [43, 44]. Эти данные подчеркивают важность раннего скрининга на мукополисахаридозы новорожденных, когда назначение ферментозамещающей терапии может предотвратить многие проявления заболевания [14]. В статье О. Gabrielli и соавт [43] описано клиническое наблюдение пациента 5,5 лет без каких-либо признаков поражения сердечно-сосудистой системы, которому диагноз мукополисахаридоза I типа (синдром Гурлер—Шейе) был поставлен при рождении и ферментозамещающая терапия препаратом Альдуразим® была инициирована в возрасте 5 мес. В то же время у старшей сестры этого пациента диагноз мукополисахаридоза I типа был поставлен позже, она начала ферментозамещающую терапию в возрасте 4,5 лет, к этому времени имея выраженное поражение клапанного аппарата сердца. Данное клиническое наблюдение свидетельствует о важности раннего начала ферментозамещающей терапии, которая может предотвратить или значительно замедлить развитие поражений сердца.

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

Высказывается точка зрения, что более эффективным будет применение других стволовых клеток, например, мезенхимальных или нейрональных, а также сочетание трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с другими методами терапии, в первую очередь с ферментозамещающей. Одним из приоритетных направлений в лечении мукополисахаридозов считается генотерапия. Наиболее значительные успехи генотерапии с использованием вирусных векторов были получены на экспериментальных моделях мышшей с мукополисахаридозом VII типа.

Основой профилактики мукополисахаридозов является медико-генетическое консультирование семей с последующей пренатальной диагностикой с использованием молекулярно-генетических методов (ДНК-диагностика).

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 этих тяжелых наследственных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Семыачкина А.Н., Новиков П.В., Воскобоева Е.Ю. и др. Мукополисахаридоз I типа: новая технология лечения — ферментозамещающая терапия. Рос вестн перинатол и педиатр 2012; 4: 1: 94—102. (Semyachkina A.N., Novikov P.V., Voskoboeva E.Yu. et al. Type I mucopolysaccharidosis: enzyme replacement therapy is a new treatment technology. Ros vestrn perinatol i pediater 2012; 4: 1: 94—102.)
2. Arn P., Wraith J.E., Underhill L. Characterization of surgical procedures in patients with mucopolysaccharidosis type I: findings from the MPS I Registry. J Pediatr 2009; 154: 859—864.
3. Azevedo A.C., Schwartz I.V., Kalakun L. et al. Clinical and biochemical study of 28 patients with mucopolysaccharidosis type VI. Clin Genet. 2004; 66:208—213.
4. Natowicz M.R., Short M.P., Wang Y. et al. Clinical and biochemical manifestations of hyaluronidase deficiency. N Engl J Med 1996; 335: 1029—1033.
5. Barry M.O., Beardslee M.A., Braverman A.C. Morquio's syndrome: severe aortic regurgitation and late pulmonary autograft failure. J Heart Valve Dis 2006; 15: 839—842.
6. Krovetz L.J., Lorincz A.E., Schiebler G.L. Cardiovascular manifestations of the Hurler syndrome. Hemodynamic and angiocardigraphic observations in 15 patients. Circulation 1965; 31: 132—141.
7. 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.
8. Chen M.R., Lin S.P., Hwang H.K., Yu C.H. Cardiovascular changes in mucopolysaccharidoses in Taiwan. Acta Cardiol 2005; 60: 51—53.
9. Fesslová V., Corti P., Sersale G. et al. The natural course and the impact of the therapies of cardiac involvement in the mucopolysaccharidoses. Cardiol Young 2009; 19: 170—178.
10. Leal G.N., Paula A.C., Leone C., Kim C.A. Echocardiographic study of paediatric patients with mucopolysaccharidosis. Cardiol Young 2010; 20: 254—261.
11. Jones S.A., Almássy Z., Beck M. et al. Mortality and cause of death in mucopolysaccharidosis type II — a historical review based on data from the Hunter Outcome Survey (HOS). J Inherit Metab Dis 2009; 32: 534—543.
12. Martins A.M., Dualibi A.P., Norato D. et al. Guidelines for the management of mucopolysaccharidosis type I. J Pediatr 2009; 155: S32—S46.
13. Lin H.Y., Lin S.P., Chuang C.K. et al. Mucopolysaccharidosis I under enzyme replacement therapy with laronidase — a mortality case with autopsy report. J Inherit Metab Dis 2005; 28: 1146—1148.
14. Braunlin E.A., Harmatz P.R., Scarpa M. et al. Cardiac disease in patients with mucopolysaccharidosis: presentation, diagnosis and management J Inherit Metab Dis 2011; 34: 6: 1183—1197.
15. Pastores G.M., Arn P., Beck M. et al. The MPS I registry: design, methodology, and early findings of a global disease registry for monitoring patients with mucopolysaccharidosis type I. Mol Genet Metab 2007; 91: 37—47.
16. Hirth A., Berg A., Greve G. Successful treatment of severe heart failure in an infant with Hurler syndrome. J Inherit Metab Dis 2007; 30: 820.
17. Soliman O.II., Timmermans RGM, Nemes A. et al. Cardiac abnormalities in adults with the attenuated form of mucopolysaccharidosis type I. J Inherit Metab Dis 2007; 30: 750—757.
18. Scarpa M., Barone R., Fiumara A. et al. Mucopolysaccharidosis VI: the Italian experience. Eur J Pediatr 2009; 168: 1203—1206.
19. 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 2010; 33: 421—427.
20. Wraith J.E., Beck M., Giugliani R. et al. Initial report from the Hunter Outcome Survey. Genet Med 2008; 10: 508—516.
21. Yano S., Moseley K., Pavlova Z. Postmortem studies on a patient with mucopolysaccharidosis type I: histopathological findings after one year of enzyme replacement therapy. J Inherit Metab Dis 2009; doi:10.1007/s10545-009-1057-4.
22. Johnson G.L., Vine D.L., Cottrill C.M., Noonan J.A. Echocardiographic mitral valve deformity in the mucopolysaccharidoses. Pediatrics 1981; 67: 401—406.
23. Maganti K., Rigolin V.H., Sarano M.E., Bonow R.O. Valvular heart disease: diagnosis and management. Mayo Clin Proc 2010; 85: 483—500.
24. Kettles D.I., Sheppard M., Liebmann R.D., Davidson C. Left ventricular aneurysm, aortic valve disease and coronary narrowing in a patient with Hunter's syndrome. Cardiovasc Pathol 2002; 11: 94—96.
25. Brosius F.C., Roberts W.C. Coronary artery disease in the Hurler syndrome. Qualitative and quantitative analysis of the extent of coronary narrowing at necropsy in six children. Am J Cardiol 1981; 47: 649—653.
26. Hinek A., Wilson S.E. Impaired elastogenesis in Hurler disease. Dermatan sulfate accumulation linked to deficiency in elastin-binding protein and elastic fiber assembly. Am J Pathol 2000; 156: 925—938.
27. Braunlin E.A., Krivit W., Burke B.A. et al. Radiological case of the month. Coarctation of the aorta in Hurler syndrome. Arch Pediatr Adolesc Med 2000; 154: 841—842.
28. Giugliani R., Harmatz P., Wraith J.E. Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI. Pediatrics 2007; 120: 405—418.
29. Nemes A., Timmermans R.G., Wilson J.H. et al. The mild form of mucopolysaccharidosis type I (Scheie syndrome) is associated with increased ascending aortic stiffness. Heart Vessels 2008; 23: 108—111.
30. Ma X., Tittiger M., Knutsen R.H. et al. Upregulation of elastase proteins results in aortic dilatation in mucopolysaccharidosis I mice. Mol Genet Metab 2008; 94: 298—304.
31. Misumi I., Chikazawa S., Ishitsu T. et al. Atrioventricular block and diastolic dysfunction in a patient with Sanfilippo C. Intern Med 2010; 49: 2313—2316.
32. Keller C., Briner J., Schneider J. et al. Mucopolysaccharidosis 6-A (Maroteaux-Lamy disease): comparison of clinical and pathologico-anatomic findings in a 27-year-old patient. Helv Paediatr Acta 1987; 42: 317—333.
33. Hishitani T., Wakita S., Isoda T. et al. Sudden death in Hunter syndrome caused by complete atrioventricular block. J Pediatr 2000; 136: 268—269.
34. Gupta V., Barzilla J.E., Mendez J.S. et al. Abundance and location of proteoglycans and hyaluronan within normal and myxomatous mitral valves. Cardiovasc Pathol 2009; 18: 191—197.
35. Latif N., Sarathchandra P., Taylor P.M. et al. Localization and pattern of expression of extracellular matrix components in human heart valves. J Heart Valve Dis 2005; 14: 218—227.
36. Grande-Allen K.J., Griffin B.P., Ratliff N.B. et al. Glycosaminoglycan profiles of myxomatous mitral leaflets and chordae parallel the severity of mechanical alterations. J Am Coll Cardiol 2003; 42: 271—277.
37. Theocharis A.D., Tsolakis I., Hjerpe A., Karamanos N.K. Versican undergoes specific alterations in the fine molecular structure and organization in human aneurysmal abdominal aortas. Biomed Chromatogr 2003; 17: 411—416.
38. Nakashima Y., Wight T.N., Sueishi K. Early atherosclerosis in humans: role of diffuse intimal thickening and extracellular matrix proteoglycans. Cardiovasc Res 2008; 79: 14—23.
39. Braunlin E., Tolar J., Mackey-Bojack S. et al. Clear cells in the atrioventricular valves of infants with severe human mucopolysaccharidosis (Hurler syndrome) are activated valvular interstitial cells. Cardiovasc Pathol 2010;

genzyme

A SANOFI COMPANY

Серьезное
заболевание
может играть
в прятки

10

9

8

7

**МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ I
КИСТЕВОЙ ТУННЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ**

СКОВАННОСТЬ В СУСТАВАХ

ДЕФОРМАЦИИ СКЕЛЕТА

ГРЫЗЖИ

Каждый день имеет значение

RU.AZ.13.11.02

doi:10.1016/j.carpath.2010.06.004.

40. *Simonaro C.M.* Cartilage and chondrocyte pathology in the mucopolysaccharidoses: the role of glycosaminoglycan-mediated inflammation. *J Pediatr Rehabil Med* 2010; 3: 85—88.
41. *Aguilar F., Nesser H.J., Faletta F. et al.* Imaging modalities in valvular heart disease. *Curr Cardiol Rep* 2008; 10: 98—103.
42. *Taylor A.J., Cerqueira M., Hodgson J.M. et al.* ACCF/SCCT/ACR/AHA/ASE/ASNC/NASCI/SCAI/SCMR 2010 appropriate use criteria for cardiac computed tomography. A report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the American Society of Nuclear Cardiology, the North American Society for Cardiovascular Imaging, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1864—1894.
43. *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.
44. *McGill J.J., Inwood A.C., Coman D.J. et al.* Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI from 8 weeks of age — a sibling control study. *Clin Genet* 2010; 77: 492—498.

Поступила 19.02.14