

**РОССИЙСКИЙ  
ВЕСТНИК  
ПЕРИНАТОЛОГИИ  
И ПЕДИАТРИИ**

**Приложение**

**4.2014**

**МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ VI ТИПА  
(СИНДРОМ МАРОТО—ЛАМИ):  
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ,  
ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ**

*В.Ю. Воинова, А.Н. Семячкина, Е.Ю. Воскобоева,  
П.В. Новиков, Е.Ю. Захарова*

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии,  
ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России», Москва;

Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

## **Мукополисахаридоз VI типа (синдром Марото—Лами): клинические проявления, диагностика и лечение\***

**Нозологический класс по МКБ-10: E 76.2**

**По каталогу OMIM № 253200**

Отражены современные представления об одном из наиболее частых заболеваний среди наследственных лизосомных болезней накопления — мукополисахаридозах, а именно VI типе этой патологии — синдроме Марото—Лами. Суммированы данные литературы и собственные наблюдения, касающиеся вопросов этиологии, патогенеза, сроков манифестации и клинической симптоматики болезни, методов диагностики, лечения и профилактики мукополисахаридоза VI типа. Особое внимание уделено новой технологии лечения синдрома Марото—Лами — ферментозамещающей терапии препаратом Наглазим. Лечение Наглазимом (галсульфаза) является единственным патогенетическим методом терапии для больных с VI типом мукополисахаридоза. Подробно представлены сведения о препарате, порядке его введения, международных критериях оценки эффективности лечения, возможных осложнениях и мерах борьбы с ними. Приведен перечень и кратность рекомендуемых клинико-лабораторных и рентгенофункциональных обследований больных, страдающих мукополисахаридозом VI типа. Показано, что основой профилактики синдрома Марото—Лами является эффективное медико-генетическое консультирование.

**Ключевые слова:** *дети, мукополисахаридоз, синдром Марото—Лами, клинические проявления, диагностика, ферментозамещающая терапия, Наглазим.*

В настоящее время известно более 40 лизосомных болезней накопления, представляющих собой редкие, но тяжелые расстройства обмена веществ, при которых генетически обусловленные дефекты ряда ферментов вызывают накопление внутри лизосом продуктов жизнедеятельности клеток. Мукополисахаридоз VI типа, или синдром Марото—Лами, названный так по именам впервые описавших его в 1963 г. врачей [1], — лизосомная болезнь накопления, обусловленная снижением активности фермента N-ацетилгалактозамин-4-сульфатазы (арилсульфатазы B) [2]. Заболевание проявляется задержкой роста, выраженными скелетными деформациями, лицевыми дисморфиями, обструкцией верхних дыхательных путей, патологией сердечно-сосудистой системы, паренхиматозных органов (гепатоспленомегалия), глаз (помутнение роговицы), слуха (тугоухость). Интеллект при данной форме заболевания не страдает. Болезнь носит прогрессирующий характер и сопровождается снижением качества и продолжительности жизни.

---

\*Средства на покрытие расходов, связанных с публикацией настоящих рекомендаций были предоставлены ООО «БиоМарин Интернеэшнл (Москва)». ООО «БиоМарин Интернеэшнл (Москва)» не контролировало написание и не оказывало влияния на содержание данного документа

## Эпидемиология

Мукополисахаридоз VI типа относится к редким (орфанным) заболеваниям. Частота его оценивается как 1:238 000–300 000 живорожденных. На основании этих данных считается, что в мире проживают до 1400 больных, среди которых от 50 до 300 пациентов являются жителями США и примерно 1100 составляют пробанды из других развитых стран [3, 4]. Несмотря на то что синдром Марото—Лами не связывают с определенными этническими группами, регионом эффекта основателя предполагают северную Португалию или районы Бразилии [4].

## Этиология

Ген арилсульфатазы В (*ARSB*) картирован на длинном плече хромосомы 5, в локусе q14.1. Ген *ARSB* кодирует фермент — арилсульфатазу В, который осуществляет гидролиз сульфатной группы N-ацетилгалактозамин-4-сульфата, дерматансульфата и хондроитин-4-сульфата. Арилсульфатаза В состоит из 492 аминокислот и имеет молекулярную массу 47 кД. Мутации в гене *ARSB* приводят к снижению активности лизосомного фермента арилсульфатазы В и формированию клинической симптоматики мукополисахаридоза VI типа [5, 6].

Тип наследования синдрома Марото—Лами аутосомно-рецессивный.

**Корреляции генотипа и фенотипа.** В настоящее время известно несколько десятков мутаций гена *ARSB*. Показано, что нонсенс мутации у гомозигот вызывают наиболее тяжелые формы заболевания. Наличие большого числа мутаций и нерегулярность описания фенотипов ограничивают возможность прогнозирования характера течения заболевания по генотипу. Тем не менее полиморфизм клинических проявлений может быть связан с разными мутациями гена *ARSB*, их влиянием на синтез фермента и его активность. Так, Т. Bradford и соавт. (2002) исследовали биосинтез, клеточный транспорт и активность фермента при мутации Y210C данного гена, которая встречается в 10% случаев и связана с незначительными фенотипическими проявлениями (цит. по [7]). Высказываются предположения о существующей зависимости между некоторыми генотипами и уровнем гликозаминогликанов в моче, что может быть использовано для прогнозирования течения заболевания [8].

## Патогенез

Мукополисахаридоз VI типа характеризуется дефицитом арилсульфатазы В, одного из пяти ферментов, необходимых для расщепления дерматансульфата — важного компонента основного вещества соединительной ткани. Дерматансульфат содержится в соединительной ткани разных органов, в том числе кожи, сухожилий, кровеносных сосудов, дыхательных путей и клапанов сердца. Постепенное накопление продуктов распада дерматансульфата в лизосомах всех клеток приводит к необратимым по-

вреждениям клеток и тканей и соответственно к дисфункции органов [9].

Механизм повреждения скелета и суставов убедительно демонстрируют экспериментальные исследования на модельных животных (мыши, крысы, коты), страдающих мукополисахаридозом VI типа. Ученые высказывают предположения, согласно которым дерматансульфат является молекулой, подобной эндотоксину. Это вещество способно вызывать воспалительную реакцию за счет фактора некроза опухолей и приводить к гибели апоптических телец хондроцитов. Исследователи считают, что прогрессирующая артропатия у больных с синдромом Марото—Лами обусловлена двумя этими процессами [9].

Клинические признаки мукополисахаридоза VI типа проявляются только у пациентов с тяжелым дефицитом активности арилсульфатазы В (обычно менее 10% от нижней границы нормы). У носителей болезни сохраняется достаточная активность фермента, позволяющая избежать патологических проявлений.

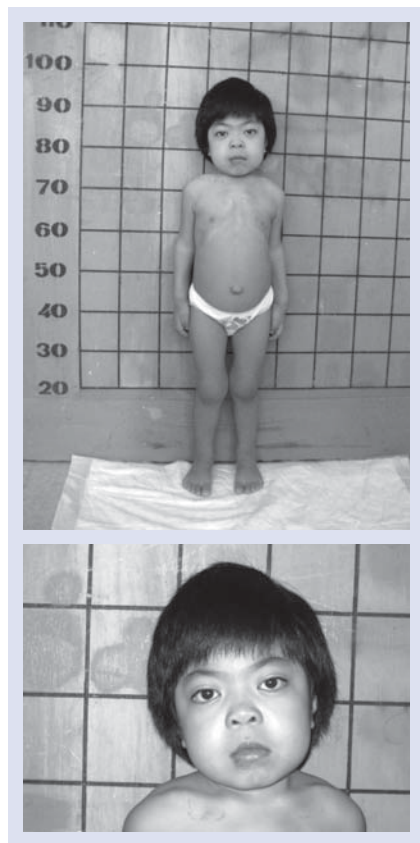
### **Клиническая картина**

Мукополисахаридоз VI типа относят к заболеваниям с гурлерподобным фенотипом. Как и при других мукополисахаридозах с данным фенотипом, пациентам свойственны специфичные внешние признаки, появляющиеся уже на первом году жизни ребенка. Обычно они проявляются задержкой роста, диспропорциональным строением скелета (короткие туловище и шея, длинные конечности), грубыми чертами лица, костными деформациями (кифозы, кифосколиозы, воронкообразная деформация грудной клетки), тугоподвижностью крупных и мелких суставов. Наряду с этим отмечаются макрогlossия, полные губы, гипертелоризм глаз, запавшее переносье, дистрофия зубной эмали, кариес, гепатоспленомегалия, пупочные и пахово-мошоночные грыжи, гипертрофия лимфоидного глоточного кольца, патология органа зрения (помутнение роговицы, глаукома), слуха (тугоухость различной степени), а также сердца, сосудов (недостаточность клапанов сердца, гипертрофическая кардиомиопатия) и бронхолегочной системы (апное, синусобронхопатии с образованием обильного количества слизисто-гнойного отделяемого). Снижение интеллекта, характерное для ряда других форм мукополисахаридозов, при синдроме Марото—Лами не наблюдается.

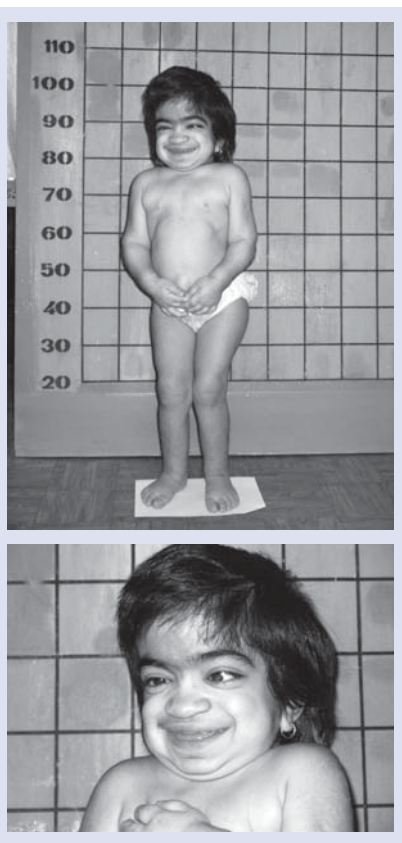
Выделяют две формы болезни — легкую и тяжелую [10]. При легкой форме продолжительность жизни больных может составлять от 40 до 50 лет. Летальный исход при тяжелой форме синдрома Марото—Лами, как правило, наступает в подростковом возрасте или на 20-х годах жизни пробанда. Обычно за несколько лет до смерти такие больные становятся прикованными к инвалидному креслу или постели вследствие деформации скелета, заболевания суставов, компрессии спинного мозга за счет сужения позвоночного канала, а также патологии сердечно-сосудистой системы и органа

зрения. Следует заметить, что как легкая, так и тяжелая форма синдрома Марото—Лами характеризуется снижением качества и продолжительности жизни. На рис. 1 и 2 продемонстрирован внешний вид больных с легкой и тяжелой формами мукополисахаридоза VI типа, наблюдавшихся в отделе врожденных и наследственных заболеваний у детей с нарушением психики Научно-исследовательского клинического института (НИКИ) педиатрии.

**Нарушение роста.** При тяжелых формах синдрома Марото—Лами наблюдается значительная задержка роста. Так, у взрослых больных длина тела обычно не превышает 95–100 см, что соответствует карликовости. При легких формах заболевания рост может достигать нижней границы нормы и составлять 140–150 см [11].



*Рис. 1.* Внешний вид больной 6 лет с легкой формой синдрома Марото—Лами (VI тип мукополисахаридоза).



*Рис. 2.* Внешний вид больной 10 лет с тяжелой формой мукополисахаридоза VI типа (синдром Марото—Лами): грубые черты лица, деформации скелета, диффузная мышечная гипотония, тугоподвижность суставов.

**Аномалии скелета.** Клинически аномалии скелета могут быть заметны с рождения — это дорсолюмбарный кифоз в результате передней гипоплазии тел позвонков. Частыми признаками являются кифоз, сколиоз, увеличенный поясничный лордоз, сопровождающийся сильными болями в спине. Термин «множественный дизостоз» используется для описания деформаций скелета у пациентов с мукополисахаридозом VI типа, выявляемых при рентгенографии. Такими изменениями могут быть: заостренные метакарпальные кости, дисплазия головки бедра, дефекты развития тел позвонков, широкие ребра, короткие неровные ключицы.

Существует риск повреждения спинного мозга в результате нестабильности I и II шейных позвонков при дисплазии зубовидного отростка. Кроме того, аномалия формы тел позвонков (уплощение, прогиб назад) может приводить к сдавлению спинномозговых нервов.

Наблюдаются недоразвитие таза, дисплазия головок бедренных костей и вальгусное положение шейки бедренной кости. Прогрессирующие сгибательные контрактуры пальцев (симптом «когтистой лапы») приводят к снижению подвижности кисти и нарушению тонкой моторики. Сгибательные контрактуры локтевых, бедренных и коленных суставов ограничивают подвижность и нарушают походку больного. Способность к ходьбе постепенно снижается и формируется «хождение на пальцах». В конечном итоге, в результате патологии конечностей и позвоночника пациенты могут стать прикованными к инвалидному креслу (рис. 3). Встречаются аномалии грудной клетки, что негативно сказывается на дыхательной функции.

**Аномалии ЛОР-органов и дыхательной системы.** Накопление гликозамингликанов в слизистых ротоглотки и дыхательных путей вместе с лицевыми дисморфиями (включая гипоплазию средней части лица и аномалии



**Рис. 3.** Внешний вид больной 22 лет с тяжелой формой синдрома Марото—Лами: «гурлерподобный» фенотип, нормальный интеллект, потеря способности самостоятельного передвижения.

зубов) приводит к увеличению миндалин и аденоидов, сужению трахеи и бронхов, утолщению надгортанника и голосовых связок, увеличению языка, обструкции верхних дыхательных путей. Как правило, постоянно наблюдается густое вязкое отделяемое из носа, хронические риниты [12]. Часто отмечается потеря слуха, которая имеет кондуктивный и нейросенсорный компоненты.

Помимо обструкции дыхательных путей, у больных с мукополисахаридозом VI типа формируется легочный фиброз. Небольшая и малоподвижная грудная клетка, кифоз, сколиоз и значительный поясничный лордоз служат факторами, предрасполагающими к его развитию.

Обструкция верхних дыхательных путей часто приводит к апноэ во сне, клиническими признаками которого являются ротовое дыхание, храп и беспокойный сон. Реже наблюдаются дневная сонливость, отставание в физическом развитии, повышение давления в легких и формирование легочного сердца. В результате беспокойного сна могут возникать трудности с обучением и поведенческие отклонения. Частые пневмонии могут быть обусловлены повышенной продукцией секрета и его застоем в дыхательных путях [13].

**Аномалии сердца.** У пациентов, страдающих синдромом Марото—Лами, часто встречаются аномалии сердца, которые иногда становятся причиной летального исхода. Развитие сердечной недостаточности у пробандов с мукополисахаридозами связано с аномальным накоплением гликозамингликанов (преимущественно дерматансульфата) в сердце, его клапанах и кровеносных сосудах. Нарастание степени сердечной недостаточности наблюдается с возрастом. Первым симптомом поражения сердца при мукополисахаридозе VI типа является прогрессирующая патология клапанов (стеноз и/или недостаточность). Более выражено поражение митрального и аортального клапанов, однако могут затрагиваться все клапаны сердца. Наиболее часто регургитация наблюдается на митральном (96%), трехстворчатом (71%) и аортальном клапанах (43%). Стеноз митрального и аортального клапанов встречается у 7% больных.

У пациентов с синдромом Марото—Лами часто отмечаются аномалии на ЭКГ, среди которых наиболее значимы: синусовая тахикардия, отклонения электрической оси сердца вправо и влево, признаки увеличения предсердий.

Системная гипертензия может быть сопутствующим заболеванием и, как правило, связана с сужением аорты, почечной артерии или хронической периодической гипоксией. Кардиомиопатия при синдроме Марото—Лами встречается редко и только при легких формах заболевания. Мукополисахаридозу VI типа свойственны такие аномалии сердца, как сужение коронарных артерий и легочная гипертензия [14, 15].

**Поражение органа зрения.** Нарушение зрения является распространенным симптомом и диагностируется примерно у 40% пациентов



с мукополисахаридозом VI типа, при этом у 15% больных наблюдается значительное снижение зрения (сохраняется только световосприятие). У пациентов превалирует помутнение роговицы (95%), при этом у 38% из них нарушение характеризуется как тяжелое. Тотальное помутнение роговицы и ее утолщение могут сделать невозможным измерение внутриглазного давления, а также визуализацию сетчатки и зрительного нерва.

Ретинопатия при мукополисахаридозе VI типа по сравнению с синдромами Гурлер и Хантера (I и II типы мукополисахаридоза) встречается редко, но все же иногда выявляется у некоторых пациентов. Наряду с этим может наблюдаться ночная слепота или ослабление зрения.

У 50% больных отмечается отек диска зрительного нерва легкой или средней степени, а атрофия зрительного нерва диагностируется только у 15% пробандов. Экскавация диска зрительного нерва связана с повышенным внутриглазным давлением. Отек зрительного нерва может быть вызван повышением внутричерепного давления, накоплением гликозамингликанов в нейронах зрительного нерва или его компрессией, а также утолщением твердой мозговой оболочки в месте прохождения зрительного нерва.

Повышение внутриглазного давления встречается у 50% пациентов с синдромом Марото—Лами, однако утолщение роговой оболочки может давать ложно высокие значения. Глаукома может быть обусловлена сужением угла передней камеры иридоцилиарной кистой (закрытоугольная глаукома) или отложением гликозамингликанов в трабекулярных клетках с блокированной обратной абсорбцией (открытоугольная глаукома). У некоторых больных с ранее диагностированной глаукомой повышенное внутриглазное давление нормализовалось после пересадки роговицы [16].

***Симптомы, связанные с центральной и периферической нервной системой.*** Гидроцефалия, поражение спинного мозга и компрессионные нейропатии являются самыми значимыми нарушениями со стороны нервной системы у пациентов с синдромом Марото—Лами. У больных документирована также такая частая неврологическая патология, как синдром запястного канала. Цервикальная миелопатия с нестабильностью I и II шейных позвонков или компрессией спинного мозга встречается реже. Необходимо как можно раньше выявлять данные нарушения, чтобы своевременно назначить адекватное лечение.

*Синдром запястного канала* вызывается компрессией срединного нерва в результате накопления гликозамингликанов в связке, удерживающей сухожилия мышц-сгибателей. Синдром усугубляется деформацией костей в области запястья. Следует обратить внимание, что пациенты с мукополисахаридозом VI типа редко активно жалуются на характерные боли и парестезии, однако многие из них при сборе анамнестических данных дают точную характеристику этих патогномоничных симптомов. Электрофизиологические исследования свидетельствуют о наличии у боль-



шинства больных прогрессирующего двустороннего синдрома запястного канала, зачастую в тяжелой форме [17].

*Сообщающаяся гидроцефалия.* Считается, что повышенное внутричерепное давление у пациентов с мукополисахаридозом VI типа вызвано утолщением твердой мозговой оболочки и дисфункцией арахноидальных грануляций. Диагноз сообщающейся гидроцефалии по результатам компьютерной или магнитно-резонансной томографии (МРТ) часто затруднен, поскольку расширение желудочков может быть связано с атрофией коры головного мозга. В таких случаях должно быть предусмотрено прямое измерение давления в ЦНС. Типичные признаки обструктивной гидроцефалии (головная боль по утрам, рвота и отек зрительного нерва) нередко отсутствуют, хотя у некоторых пациентов может отмечаться резкое ухудшение зрения [18].

*Компрессионная миелопатия.* Прогрессирующая компрессионная миелопатия способна затрагивать спинной мозг больных с мукополисахаридозом VI типа на разных участках, но чаще всего поражается шейный отдел. Причиной этой патологии могут быть: постепенное накопление гликозамингликанов в твердой мозговой оболочке и поддерживающих связках, кифосколиоз и костный стеноз. Первые признаки компрессионной миелопатии могут диагностироваться при неврологическом обследовании и проявляться проводниковыми симптомами; позже развивается слабость в нижних конечностях, впоследствии переходящая в спастическую параплегию или тетраплегию [19, 20].

## **Дифференциальная диагностика**

Врач может заподозрить мукополисахаридоз на основе клинических проявлений. У больного ребенка наблюдаются задержка роста, грубые черты лица, деформация скелета, частые инфекции верхних дыхательных путей, увеличение печени и селезенки, контрактуры суставов, жесткие и густые волосы.

Дифференциальный диагноз проводится с системными скелетными дисплазиями и другими лизосомными болезнями накопления, в первую очередь, с гурлерподобным фенотипом: муколипидозами,  $\alpha$ -маннозидозом, мукополисахаридозами I, II, III и VII типов, множественной сульфатазной недостаточностью.

На клиническом уровне различить типы мукополисахаридозов бывает довольно сложно, поэтому для точной идентификации нозологической формы заболевания необходимо проведение лабораторной диагностики. Для трех клинических вариантов синдрома Гурлер (мукополисахаридоз I типа) и синдрома Хантера (II тип мукополисахаридоза) характерно присутствие в моче дерматан- и гепарансульфатов, а для мукополисахаридоза III типа (синдром Санфилиппо) — только гепарансульфата (рис. 4). Больные с муколипидозами также обладают фенотипическим

сходством с больными с синдромом Марото—Лами (мукополисахаридоз VI типа), но нормальные показатели почечной экскреции гликозаминогликанов при данной группе заболеваний позволяют исключить эту патологию.

При множественной сульфатазной недостаточности (множественный сульфатидоз, тип Аустина), помимо снижения ферментативной активности арилсульфатазы В в лейкоцитах периферической крови, определяется низкая активность еще 6 сульфатаз. Указанному заболеванию свойственны также (не характерные для синдрома Марото—Лами) поражение белого вещества головного мозга (лейкодистрофия по данным МРТ), ихтиоз и снижение интеллекта [21].

У пациентов с  $\alpha$ -маннозидозом, в отличие от пациентов с мукополисахаридозом VI типа, наблюдаются высокие или средние показатели физического развития, тугоухость и снижение интеллекта. При этом, как правило, отсутствуют тугоподвижность суставов и помутнение роговицы.

В отличие от спондилоэпифизарной дисплазии рентгенологические изменения трубчатых костей и позвоночника у больных с мукополисахаридозами носят иной характер.

## **Лабораторная диагностика**

Подтверждающая биохимическая диагностика мукополисахаридоза типа VI заключается в количественном определении гликозаминогликанов мочи, анализе их спектра и измерении активности лизосомного фермента арилсульфатазы В в лейкоцитах периферической крови, плазме крови или культуре кожных фибробластов. ДНК-диагностика не является обязательной для подтверждения диагноза, но может быть рекомендована в случае неоднозначных результатов биохимических исследований и с целью проведения пренатальной или преимплантационной диагностики в семье.

### ***Исследование гликозаминогликанов мочи***

При синдроме Марото—Лами суммарная экскреция гликозаминогликанов в моче, как правило, повышена, однако при легких формах заболевания может быть в пределах нормы. Более информативным тестом является электрофорез экскретируемых с мочой гликозаминогликанов, с помощью которого определяют их спектр. При мукополисахаридозе VI типа выявляют повышенную экскрецию дерматансульфата. Образцы низкоконцентрированной мочи представляют существенную проблему для анализа уровня гликозаминогликанов, и синдром Марото—Лами у пациентов может быть не диагностирован, поскольку дерматансульфат не экскретируется в больших количествах [22]. На рис. 4 представлен алгоритм дифференциальной диагностики мукополисахаридозов на основании анализа спектра гликозаминогликанов мочи.

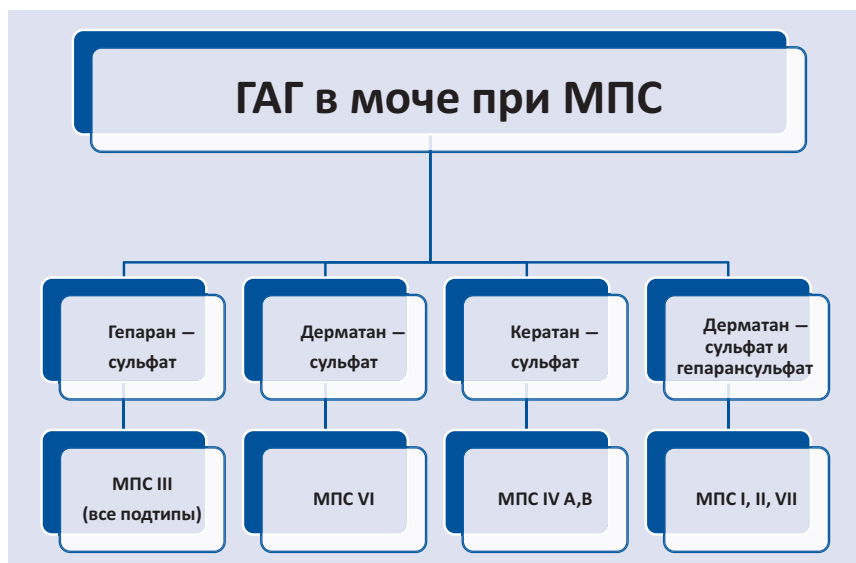


Рис. 4. Алгоритм дифференциальной диагностики мукополисахаридозов (МПС) на основании анализа спектра гликозаминогликанов мочи (ГАК).

#### **Определение активности лизосомных ферментов**

«Золотым стандартом» диагностики мукополисахаридоза VI типа является определение активности лизосомного фермента арилсульфатазы В. Активность арилсульфатазы В в лейкоцитах крови измеряется с использованием искусственного хромогенного субстрата. Также разработан тест по определению активности фермента в пятнах высушенной крови методом тандемной масс-спектрометрии. У пациентов с синдромом Марото—Лами активность фермента значительно снижена и составляет 0–15% от нормы. Следует отметить, что определение активности ферментов в пятнах высушенной крови является скринирующим тестом, который может давать ложноположительные результаты [23]. Для подтверждения диагноза обязательным является определение активности арилсульфатазы В в лейкоцитах периферической крови или культуре кожных фибробластов. Анализ должен проводиться при наличии клинических признаков, указывающих на мукополисахаридоз VI типа. Однако D. Brooks и соавт. (2005) [24] сообщили о пациенте без явных клинических признаков синдрома Марото—Лами, с низкими показателями почечной экскреции дерматансульфата, двумя мутантными аллелями гена *ARSB* и каталитической активностью фермента арилсульфатазы В, составляющей 5% от нижней границы нормы. Исследователи предположили, что этот случай представлял собой пример пограничного клинического спектра синдрома Марото—Лами.

Для дифференциальной диагностики синдрома Марото—Лами с мно-

жественной сульфатазной недостаточностью необходимо дополнительное определение активности других сульфатаз в плазме и/или в лейкоцитах крови [25].

### **ДНК-диагностика**

В случае неоднозначных результатов биохимических исследований, а также с целью осуществления пренатальной диагностики на ранних сроках беременности или преимплантационной диагностики рекомендуется проведение молекулярно-генетических исследований. Идентификация мутаций начинается с забора образца ДНК у пациента, для получения которого используется кровь либо слюна. Большинство мутаций у больных с мукополисахаридозом VI типа может быть выявлено с помощью стандартного секвенирования — после выделения ДНК используют полимеразную цепную реакцию (ПЦР) для того, чтобы амплифицировать кодирующую область гена; каждый полученный ПЦР-продукт затем подвергается секвенированию; последовательность ДНК гена *ARSB* пациента сравнивают с референсной. Зарубежные исследования показали, что в гене *ARSB* выявляют миссенс и нонсенс мутации, делеции, инсерции, мутации сайтов сплайсинга. Наиболее частой мутацией является с.629A>G (p.Y210C), которую находят у 18% пациентов; мутацию с.1151G>A (p.S384N) обнаруживают у 12,4%, а мутацию с.944G>A (p.R315Q) — у 11,4%. Остальные мутации выявляются в 10% случаев. Некоторые мутации не могут быть обнаружены с помощью секвенирования [26, 27]. Если мутаций не обнаружено в двух аллелях гена *ARSB*, то рекомендуется провести поиск делеций гена с использованием таких методов, как мультиплексная амплификация лигазно-связанных проб (MLPA), ПЦР в реальном времени или серийная сравнительная геномная гибридизация. Как было показано в ряде исследований, проведенных в России, у пациентов с мукополисахаридозом VI типа наиболее частой является мутация R152W, поэтому рекомендуется начинать тестирование с анализа на данную мутацию и только затем решать вопрос о проведении полного анализа гена *ARSB* [28].

В табл. 1 суммированы мутации гена *ARSB*, обнаруженные у российских больных с синдромом Марото—Лами. Как видно, у российских больных довольно высок (26%) процент мутаций, выявленных впервые, а среди мутаций, описанных ранее, наиболее частой является R152W (35%).

### **Лечение**

В лечении больных с мукополисахаридозом VI типа 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 представлен комплекс терапевтических воздействий, назначенный в отделении врожденных и наследственных заболеваний у детей НИКИ пе-

**Таблица 1.** Мутации гена *ARSB* у российских больных с синдромом Марото—Лами (*n*=30)

Мутация	Частота встречаемости, %
R152W	35
C521Y	13
R315X	8
Y210C	6
L98P	6
T92K	6
Q88X	4
Другие редкие мутации, выявленные впервые	26

диатрии ребенку 12 лет с синдромом Марото—Лами. Как видно из табл. 2, наряду с перечисленной выше группой препаратов лечение включает использование неспецифических стимуляторов роста и средств, направленных на борьбу с остеопорозом (оксидевит, остеогенон), нередко встречающимся при мукополисахаридозе VI типа [10]. Пациентам могут быть также назначены медикаменты для нормализации внутриглазного давления и устранения амблиопии; в некоторых случаях рекомендовано ношение корректирующих линз.

В настоящее время не существует специфических методов лечения аномалий нижних дыхательных путей, в таких случаях рекомендуется применять агрессивный метод устранения секрета. Также может потребоваться лечение антибиотиками. У ряда больных следует рассмотреть

**Таблица 2.** Комплекс терапевтических средств для лечения больных с синдромом Марото—Лами

Препарат	Разовая доза	Кратность использования, раз в день	Длительность курса, мес	Число курсов в год
Элькар 30% раствор	300 мг (1 мл)	2	2	3
Нейромультивит	1 драже	1	1	4
Коэнзим Q <sub>10</sub>	30 мг	2	1	4
Рибоксин	0,02 г	1	1	4
Панангин	1 таблетка	2	1	4
Эссенциале форте	1 капсула	3	1	6
Кавинтон	0,025 г	2	1	4
Ноотропил	0,4 г	2	1	4
Оксидевит	0,5 мкг	1	6 нед	3
Остеогенон	1 таблетка	2	1	3

возможность вакцинации против респираторных патогенных возбудителей, таких как вирус гриппа и пневмококки.

**Физиотерапевтическое лечение.** В комплекс симптоматической терапии при мукополисахаридозе VI типа обязательно входят физиотерапевтические процедуры, среди которых наиболее значимы следующие:

- электрофорез лидазы на область пораженных суставов;
- магнитотерапия;
- парафиновые аппликации;
- лазерная пунктура.

Рекомендуются занятия ЛФК с преимущественным воздействием на опорно-двигательный аппарат (позвоночник и суставы) и общий массаж.

Большое внимание уделяется также санации хронических очагов инфекции носоглотки и полости рта.

**Хирургическое лечение.** В плановом порядке (на фоне комплексной общеукрепляющей терапии) осуществляют хирургические вмешательства:

- антиглаукоматозные операции;
- грыжесечение;
- аденотонзиллэктомия;
- шунтирование гидроцефалии;
- трахеостомия;
- операции по поводу карпального туннельного синдрома;
- протезирование клапанов сердца;
- протезирование тазобедренного сустава.

Из перечисленных оперативных вмешательств у пациентов с синдромом Марото—Лами наиболее востребованы грыжесечение, аденотонзиллэктомия и шунтирование гидроцефалии, которые выполнялись и у российских больных [10]. Некоторым пациентам показана трахеостомия для лечения острого обструктивного апноэ во сне, когда метод вентиляции легких оказывается неэффективным. Трахеостомия может выполняться также в качестве неотложной помощи для купирования осложнений при анестезии во время хирургического вмешательства. Нередко трахеостомия необходима больному в качестве паллиативной помощи в терминальной стадии заболевания.

При наличии повышенного внутричерепного давления вентрикулоперитонеальный шунт может помочь избежать атрофии зрительного нерва, приводящей к потере зрения у ряда пациентов. Следует рассмотреть возможность нейрохирургической декомпрессии зрительного нерва. Возможна также пересадка роговицы (сквозная кератопластика) для коррекции ее помутнения с потерей зрения.

Хирургическая декомпрессия туннельного запястья, особенно на ранних стадиях, уменьшает признаки и симптомы компрессионной миелопатии и повышает шансы сохранения функционального состояния рук.

Сообщается об успешных операциях по замене аортального и митраль-

ного клапанов (одного или обоих) у больных с синдромом Марото—Лами, несмотря на малый размер отверстия и трудность установки большого протеза, предназначенного для взрослого.

**Особенности проведения анестезии.** Проведение анестезии у детей, страдающих мукополисахаридозами, в частности, синдромом Марото—Лами, представляет значительную сложность для анестезиологов. Настоятельно рекомендуется перед выполнением любых процедур, связанных с введением седативных препаратов или с анестезией, осуществлять комплексную оценку состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Возможность наличия аномалий верхних дыхательных путей требует обязательного участия в обследовании больного врача-оториноларинголога.

Анализ полученных осложнений при анестезии в группе пациентов с мукополисахаридозом VI типа, проведенный в детском госпитале г. Манчестера (Великобритания), показал, что общая частота затруднений интубации составляет 25% во всех подгруппах больных, а невозможность интубации — 8%. Помимо обструкции дыхательных путей, у пациентов наблюдаются также аномалии лица и черепа, укороченная шея, тугоподвижность в височно-нижнечелюстных суставах, смещенная кпереди гортань и, в ряде случаев, нестабильность связки I и II шейных позвонков, ограничивающая возможность чрезмерного разгибания шеи. Перечисленные особенности, как правило, существенно усложняют проведение ларингоскопии и интубации. На этом основании анестезиологи при выполнении интубации рекомендуют использование метода индукции спонтанного дыхания летучими агентами, ларингеального масочного воздуховода и оптоволоконной бронхоскопии.

### ***Использование ферментозаместительной терапии***

В настоящее время все большую актуальность приобретает новая технология лечения мукополисахаридозов — ферментозаместительная терапия. Этот метод лечения по праву считается одним из самых надежных и физиологичных способов терапии на сегодняшний день. Идея о возможности коррекции лизосомных болезней накопления посредством введения фермента впервые была высказана исследователями почти 50 лет назад, в 1964 г. (Deduve С.), однако для внедрения данного метода лечения в клиническую практику потребовалось около 40 лет. Решающей предпосылкой для разработки ферментозаместительной терапии явилось открытие механизмов посттрансляционной модификации и транспорта лизосомных ферментов. Так, установлено, что на поверхности клеточных мембран находятся маннозо-6-фосфатные рецепторы, которые могут связывать и переносить фермент внутрь клетки. В экспериментальных работах на культуре клеток с низкой активностью лизосомных ферментов было показано, что внесенный в культуральную среду экзогенный фермент способен проникать в клетку и успешно катаболизировать накопленный внутриклеточный субстрат. При этом доказано отсутствие необходимости использования вы-



соких доз фермента, так как наличие даже 1—5% активности энзима от его нормальных значений достаточно для коррекции метаболического дефекта.

На сегодняшний день препараты ферментозаместительной терапии получены для лечения мукополисахаридозов I, II и VI типов. Клинические исследования показали, что ферментозаместительная терапия безопасна, хорошо переносится больными, не вызывает тяжелых нежелательных явлений и приводит к выведению негидролизованного субстрата. Возможные редкие реакции на введение препарата обусловлены образованием антител к введенному белку, но они не постоянны и, как правило, быстро купируются стандартными средствами.

Наглазим (галсульфаза, galsulfase) — первое специально разработанное ферментозаместительное лекарственное средство, предназначенное и одобренное для лечения больных с VI типом мукополисахаридоза. Производителем препарата является компания «Биомарин». Наглазим зарегистрирован в США и странах Евросоюза в 2005 и 2006 г. соответственно. Регистрация препарата в России завершена 15.07.2009 г.; его регистрационный номер: ЛСР-005730/09-150709.

Ферментозаместительная терапия рекомбинантной человеческой арилсульфатазой В (rhASB) у модельных животных (кошек) с мукополисахаридозом VI типа привела к выведению гликозаминогликанов из депо и повышению подвижности суставов, а также предотвратила или замедлила дисплазию скелета у животных, которые получали лечение с рождения.

Зарубежные клинические исследования препарата продемонстрировали его эффективность у больных с синдромом Марото—Лами и позволили разработать наиболее оптимальную дозу, которая составила 1 мг на 1 кг массы тела [29]. Наглазим вводится внутривенно, медленно (в течение 4 ч) с периодичностью 1 раз в неделю, пожизненно. Форма выпуска препарата: флакон 5 мл № 1; 1 мл содержит 1 мг активного вещества.

Установлено, что Наглазим улучшает у больных с синдромом Марото—Лами показатели тестов 12-минутной ходьбы и 3-минутного подъема по лестнице. Так, почти половина пациентов (48%), получавших введение Наглазима в течение 24 нед, увеличила длину проходимой за 12 мин дистанции; а через 48 нед лечения число таких больных увеличилось до 64%. Идентичные результаты получены при анализе показателей теста 3-минутного подъема по лестнице: у 38% больных улучшились эти данные после 24 нед лечения, в то время как у 54% — после 48 нед. Наряду с этим в процессе лечения зарегистрировано также значительное снижение почечной экскреции гликозаминогликанов [30].

Опубликованные в последние месяцы результаты долговременной ферментозаместительной терапии показали, что у 54 индивидуумов в возрасте от 6 до 29 лет с мукополисахаридозом VI типа, имевших гипертрофию левого желудочка и значительную обструкцию митрального клапана, наблюдались стабильные показатели функции левого желудочка и умень-

шение внутрижелудочковой септальной гипертрофии, если лечение было начато до достижения больными возраста 12 лет. Несмотря на долговременную ферментозаместительную терапию, стеноз клапанов сердца оставался неизменным у всех пациентов. Полученные авторами результаты указывают на то, что связанные с аккумуляцией гликозаминогликанов патологические изменения сердца могут быть частично обратимыми и что раннее начало лечения более эффективно [31].

Эффективность и безопасность Наглазима оценивались у 39 больных с синдромом Марото—Лами в ходе рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого многоцентрового многонационального исследования, проводившегося в течение 24 нед [32–37]. Критериями эффективности являлись показатели тестов 12-минутной ходьбы, 3-минутного подъема по лестнице и почечной экскреции гликозаминогликанов. Анализ проведенных исследований констатировал, что 19 больных, получавших Наглазим (основная группа), показали наиболее высокие результаты по выбранным критериям эффективности по сравнению с 19 пациентами, включенными в группу плацебо.

В течение 24 нед клинических испытаний было зарегистрировано 15 серьезных нежелательных явлений, среди которых только 3 наблюдались в основной группе и 12 — у пациентов группы плацебо. Исследователи отметили, что из 15 серьезных нежелательных явлений только одно (апноэ) можно связать с приемом галссульфазы. Меньшая скорость последующей инфузии и коррекция дозы антигистаминных препаратов позволили провести очередное введение Наглазима без нежелательных явлений.

Несмотря на премедикацию, в процессе терапии Наглазимом, как и при лечении другими ферментозаместительными препаратами, зарегистрирован ряд побочных реакций. Среди них наиболее частыми являлись: лихорадка, озноб, головная боль, артралгия, рвота, боли в брюшной полости и ушах, кашель, бронхоспазм, остановка дыхания, крапивница, ангионевротический отек, повышение или снижение артериального давления. Характерно также образование антител к препарату. Побочные реакции, связанные с введением препарата, развивались у 30 из 55 пациентов, которые получали Наглазим во время клинических исследований. Симптомы обычно исчезали при замедлении или приостановке инфузии, а также введении дополнительных антигистаминных препаратов, жаропонижающих и, иногда, кортикостероидов за 12–18 ч до введения Наглазима [32].

Обнаружено, что у большинства пациентов, находящихся на ферментозаместительной терапии, наблюдалась выработка антител иммуноглобулина G к галссульфазе. Антитела обычно появлялись на 4–8-й неделе лечения. Антитела одного из пациентов, получавшего Наглазим, были подвергнуты анализу *in vitro* на их способность ингибировать галссульфазу. Исследование показало нейтрализующее действие антител на ферментозамещающий препарат Наглазим, однако при этом не было констати-

ровано связи между появлением антител, уровнем гликозаминглитканов мочи и результатами тестов 12-минутной ходьбы и 3-минутного подъема по лестнице. Изучение нейтрализующего действия антител должно быть расширено и продолжено, при этом исследователями обращается особое внимание на тот факт, что ферментозаместительная терапия должна обязательно проводиться в условиях высокоспециализированной клиники, имеющей большой опыт лечения больных с наследственными метаболическими заболеваниями, оснащенной необходимым оборудованием и медикаментами для оказания экстренной медицинской помощи.

### ***Пересадка гемопоэтических стволовых клеток***

Одним из современных методов лечения мукополисахаридозов является также трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Опыт проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, в том числе в сочетании с ферментозаместительной терапией, существует и для больных с синдромом Марото—Лами [33]. Пересадка гемопоэтических стволовых клеток потенциально может обеспечить физиологический уровень недостающих ферментов на длительный период. Однако указанный метод не является основным методом лечения при мукополисахаридозе VI типа. Это обусловлено нехваткой доноров и высоким числом послеоперационных осложнений, приводящих к летальным исходам. По данным Европейской группы по пересадке костного мозга, риск летальных исходов в результате трансплантации составляет от 10% (при идентичности пациента и донора по HLA антигенам) до 20–25% (при их несовпадении) на 63 случая лизосомных болезней накопления [34–38]. Результаты долгосрочного наблюдения за больными с синдромом Марото—Лами, подвергшимися пересадке гемопоэтических стволовых клеток, продемонстрировали уменьшение выраженности лицевого дизморфизма и улучшение или стабилизацию сердечно-сосудистой патологии. Однако аномалии скелета при этом оставались неизменными или прогрессировали, хотя осанка пациентов и состояние суставов улучшились. Отмечена небольшая положительная динамика в показателях электроретинограмм через 1–2 года после пересадки, однако дальнейшее наблюдение выявило медленное прогрессирование симптомов. В долгосрочной перспективе после пересадки гемопоэтических стволовых клеток наблюдалось уменьшение степени помутнения роговицы и повышение остроты зрения.

Внедрение более совершенных протоколов трансплантации дало возможность пересадки клеток крови пуповины неродственных доноров пациентам до 2 лет, страдающим мукополисахаридозом I типа (синдром Гурлер). Проведенный анализ продемонстрировал выживаемость 85% больных без нежелательных явлений с повышением скорости роста, улучшением когнитивных функций и стабилизацией костной патологии [34, 35]. Данные о пересадке клеток крови пуповины пациентам с синдромом Марото—Лами пока отсутствуют.

### ***Лабораторный контроль лечения***

В качестве основного лабораторного теста для биохимического контроля лечения мукополисахаридозов применяется количественное определение гликозаминогликанов. Предпочтительно в качестве красителя использовать диметиленовый синий (dimethylmethylene blue), который является более специфичным по сравнению с другими методами определения гликозаминогликанов. На фоне проводимой ферментозаместительной терапии показатели почечной экскреции гликозаминогликанов снижаются. Следует обязательно определять количество гликозаминогликанов до начала лечения, поскольку у ряда пациентов эти значения могут быть в пределах нормы и в таких случаях не являются информативными для осуществления достоверного биохимического контроля.

### **Рекомендуемые обследования**

Рекомендованные больным с мукополисахаридозом VI типа обследования при установлении диагноза и в процессе наблюдения представлены в табл. 3.

***Таблица 3. Рекомендованное расписание и кратность обследований***

Вид обследования	Начальное обследование	Каждые 3 мес	Каждые 12 мес	По клиническим показаниям <sup>1</sup>
Подтверждение диагноза мукополисахаридоза VI	X			
Анамнез <sup>2</sup>	X		X	
Физикальное обследование	X		X	
Неврологическое обследование	X		X	
Длина и масса тела			X	
Окружность головы	X		X <sup>3</sup>	
Стадия полового развития по Таннеру	X		X <sup>4</sup>	
Фотографии пациента	X			X
Выносливость <sup>5</sup>	X			
12-минутный тест самостоятельной ходьбы	X		X	
3-минутный тест самостоятельного подъема по лестнице	X		X	
<i>Офтальмологическое обследование:</i>				
Острота зрения	X		X	
Осмотр роговицы	X		X	
Осмотр глазного дна	X		X	
Внутриглазное давление	X		X	
Рефракция	X		X	

**Таблица 3. Рекомендованное расписание и кратность обследований (продолжение)**

Вид обследования	Начальное обследование	Каждые 3 мес	Каждые 12 мес	По клиническим показаниям <sup>1</sup>
Аудиометрия	X		X	
<i>Кардиологическое обследование:</i>				
Эхокардиограмма	X		X	
Электрокардиограмма	X		X	
Артериальное давление	X		X	
Электронейромиография <sup>6</sup>	X			
Функция легких: форсированная жизненная емкость, объем форсированного выдоха за 1 с <sup>7</sup>	X		X	
Исследование сна	X			X
<i>Визуализирующие исследования</i>				
Рентгенограммы бедер <sup>8</sup>	X			X
Рентгенография шейного отдела в состоянии сгибания и выпрямленном состоянии	X			X
Рентгенологическое обследование скелета	X			X
МРТ головного и спинного мозга <sup>9</sup>	X			X
<i>Лабораторные анализы</i>				
Уровень гликозаминогликанов в моче	X	X		
Дополнительное обследование пациентов, получающих ферментозаместительную терапию <sup>10</sup>				

*Примечание:*

<sup>1</sup> Обычно 1 раз в 2—3 года, в зависимости от скорости прогрессирования заболевания и клинических симптомов.

<sup>2</sup> Детей необходимо обследовать чаще.

<sup>3</sup> Контролировать до остановки роста головы.

<sup>4</sup> Продолжать до завершения полового созревания.

<sup>5</sup> Парадигма теста на выносливость до и после ферментозаместительной терапии: расстояние, пройденное за 12 мин (или за 6 мин, но предпочтительным является тот же промежуток времени, что и в предыдущих тестах этого пациента); число ступеней, пройденных вверх за 3 мин.

<sup>6</sup> Измерение проводимости срединного нерва для контроля синдрома запястного канала.

<sup>7</sup> Для проверки функции легких измеряют следующие показатели: форсированную жизненную емкость, объем форсированного выдоха за 1 с.

<sup>8</sup> Снимок таза в переднезадней проекции и вид сбоку с разведением бедер.

<sup>9</sup> МРТ головного и спинного мозга может потребовать общей анестезии, в зависимости от возраста и контактности пациента. Общая анестезия представляет, сама по себе, определенную опасность для пациентов с мукополисахаридозом VI типа.

<sup>10</sup> Для пациентов, которые проходят курс ферментозаместительной терапии, измерения следует проводить в начале лечения, на 3, 6, 12, 18 и 24-й месяцы, а затем — ежегодно.

## Профилактика мукополисахаридоза VI типа

Родителям детей с мукополисахаридозом VI типа необходимо проведение эффективного медико-генетического консультирования. Как и при других аутосомно-рецессивных заболеваниях, риск рождения ребенка с синдромом Марото—Лами в таких семьях составляет для каждой беременности 25%. Для супружеских пар, имеющих больного ребенка, существует возможность проведения пренатальной и преимплантационной диагностики.

Пренатальная диагностика мукополисахаридоза VI типа возможна посредством измерения активности лизосомального фермента арилсульфатазы В в биоптате ворсин хориона на 9—11-й неделе беременности и/или определения спектра гликозаминогликанов в амниотической жидкости на 20—22-й неделе гестации. Семьям с известным генотипом целесообразнее проведение пренатальной ДНК-диагностики патологии.

Программа скрининга новорожденных на мукополисахаридозы находится в разработке и может быть доступна уже в обозримом будущем, особенно сейчас, когда успешно внедрен метод патогенетического лечения генно-инженерными ферментозамещающими препаратами, в частности, Наглазимом для больных с синдромом Марото—Лами [39].

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Maroteaux P., Leve<sup>^</sup>que B., Marie J., Lamy M.* A new dysostosis with urinary elimination of chondroitin sulfate B. *Presse Med* 1963; 71: 1849—1852.
2. *Neufeld E., Muenzer J.* The mucopolysaccharidoses. In: Scriver C., Beaudet A., Valle D., Sly W. (eds). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001: 3421—3452.
3. *Baehner F., Schmiedeskamp C., Krummenauer F. et al.* Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. *J Inherit Metab Dis* 2005; 28: 1011—1017.
4. *Swiedler S., Beck M., Bajbouj M. et al.* Threshold effect of urinary glycosaminoglycans and the walk test as indicators of disease progression in a survey of subjects with mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). *Am J Med Genet* 2005; 134: 144—150.
5. *Karageorgos L., Brooks D.A., Pollard A. et al.* Mutational analysis of 105 mucopolysaccharidosis type VI patients. *Hum Mutat* 2007; 28: 9: 897—903.
6. *Voskoboeva E., Isbrandt D., von Figura K. et al.* Four novel mutant alleles of the arylsulfatase B gene in two patients with intermediate form of mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). *Hum Genet* 1994; 93: 3: 259—264.
7. *Karageorgos L., Brooks D., Harmatz P. et al.* Mutational analysis of mucopolysaccharidosis type VI patients undergoing a phase II trial of enzyme replacement therapy. *Mol Genet Metab* 2007; 90: 164—170.
8. *Bradford T.M., Litjens T., Parkinson E.J. et al.* Mucopolysaccharidosis type VI (Maroteaux-Lamy syndrome): a Y210C mutation causes either altered protein handling or altered protein function of N-acetylgalactosamine-sulfatase at multiple points in the vacuolar network. *Biochemistry J* 2002; 41: 4962—4971.
9. *Strauch O.F., Stypmann J., Reinheckel T. et al.* Cardiac and ocular pathologies in a mouse model of mucopolysaccharidosis type VI. *Pediat Res* 2003; 54: 701—708.
10. *Семячкина А.Н., Новиков П.В.* Клинические проявления, лечение и социальная

- адаптация детей с мукополисахаридозами. *Вопр соврем педиат* 2004; 6: 20–24. (Syemyachkina A.N., Novikov P.V. Clinical manifestations, treatment and social adaptation of children with MPS. *Vopr sovrem pediatri* 2004; 6: 20–24.)
11. *Giugliani R., Harmatz P., Wraith J.E.* Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI. *Pediatrics* 2007; 120: 405–418.
  12. *Simmons M.A., Bruce I.A., Penney S. et al.* Otorhinolaryngological manifestations of the mucopolysaccharidoses. *Int J Pediat Otorhinolaryngol* 2005; 69: 589–596.
  13. *Semenza G., Pyeritz R.* Respiratory complications of mucopolysaccharide storage disorders. *Medicine (Baltimore)* 1988; 67: 209–219.
  14. *Oudit G.Y., Butany J., Williams W.G. et al.* Images in cardiovascular medicine. Left ventricular aneurysm associated with mucopolysaccharidosis type VI syndrome (Maroteaux-Lamy syndrome). *Circulation* 2007; 115: 60–62.
  15. *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.
  16. *Ashworth J.L., Biswas S., Wraith E., Lloyd I.C.* The ocular features of the mucopolysaccharidoses. *Eye* 2006; 20: 553–563.
  17. *Van Heest A.E., House J., Krivit W., Walker K.* Surgical treatment of carpal tunnel syndrome and trigger digits in children with mucopolysaccharide storage disorders. *J Hand Surg* 1998; 23: 236–243.
  18. *Schwartz G.P., Cohen E.J.* Hydrocephalus in Maroteaux-Lamy syndrome. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 400.
  19. *Mut M., Cila A., Varli K., Akalan N.* Multilevel myelopathy in Maroteaux-Lamy syndrome and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg* 2005; 107: 230–235.
  20. *Boor R., Miebach E., Bruhl K., Beck M.* Abnormal somatosensory evoked potentials indicate compressive cervical myelopathy in mucopolysaccharidoses. *Neuropediatrics* 2000; 31: 122–127.
  21. *Albano L., Sugayama S., Bertola D. et al.* Clinical and laboratorial study of 19 cases of mucopolysaccharidoses. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2000; 55: 213–218.
  22. *Whitley C.B., Ridnour M.D., Draper K.A. et al.* Diagnostic test for mucopolysaccharidosis. Direct method for quantifying excessive urinary glycosaminoglycan excretion. *Clin Chem* 1989; 35: 374–379.
  23. *Hein L., Meikle P., Dean C. et al.* Development of an assay for the detection of mucopolysaccharidosis type VI patients using dried blood-spots. *Clin Chim Acta* 2005; 353: 67–74.
  24. *Brooks D.A., Gibson G.J., Karageorgos L. et al.* An index case for the attenuated end of the mucopolysaccharidosis type VI clinical spectrum. *Mol Genet Metab* 2005; 85: 236–238.
  25. *Dierks T., Dickmanns A., Preusser-Kunze A. et al.* Molecular basis for multiple sulfatase deficiency and catalytic mechanism for formylglycine generation of the human formylglycine-generating enzyme. *Cell* 2005; 121: 541–552.
  26. *Karageorgos L., Brooks D.A., Pollar A. et al.* Mutational analysis of 105 mucopolysaccharidosis type VI patients. *Hum Mutat* 2007; 28: 897–903.
  27. *Petry M.F., Nonemacher K., Sebben J.C. et al.* Mucopolysaccharidosis type VI: Identification of novel mutations on the arylsulphatase B gene in South American patients. *J Inherit Metab Dis* 2005; 28: 1027–1034.
  28. *Voskoboeva E.Iu., Krasnopol'skaia K.D., Peters K., von Figura K.* Identification of mutations in the arylsulfatase B gene in Russian mucopolysaccharidosis type VI patients. *Genetika* 2000; 36: 6: 837–843.
  29. *Auclair D., Hopwood J.J., Brooks D.A. et al.* Replacement therapy in mucopolysaccharidosis type VI: ad-vantages of early onset of therapy. *Mol Genet Metab* 2003; 78: 163–174.
  30. *Harmatz P., Whitley C., Waber L. et al.* Enzyme replacement therapy in mucopolysac-



- charidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). *J Pediatr* 2004; 144: 574–580.
31. *Braunlin E., Rosenfeld H., Kampmann C. et al.* MPS VI Study Group. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: long-term cardiac effects of galsulfase (Naglazyme®) therapy. *J Inherit Metab Dis* 2013; 36: 2: 385–394.
  32. *Harmatz P., Ketteridge D., Giugliani R. et al.* Direct comparison of measures of endurance, mobility, and joint function during enzymereplacement therapy of mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome): results after 48 weeks in a phase 2 open-label clinical study of recombinant human N-acetyl-galactosamine-4-sulfatase. *Pediatrics* 2005; 115: 6: e681–689.
  33. *Sillence D., Waters K., Donaldson S. et al.* Combined Enzyme Replacement Therapy and Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Mucopolysaccharidosis Type VI. *JIMD Rep* 2012; 2: 103–106.
  34. *Peters C., Steward C.* Hematopoietic cell transplantation for inherited metabolic diseases: an overview of outcomes and practice guidelines. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31: 229–239.
  35. *Staba S., Escolar M., Poe M. et al.* Cord-blood transplants from unrelated donors in patients with Hurler's syndrome. *N Engl J Med* 2004; 350: 1960–1969.
  36. *Lee V., Li C.K., Shing M.M. et al.* Umbilical cord blood transplantation for Maroteaux-Lamy syndrome (mucopolysaccharidosis type VI). *Bone Marrow Transplant* 2000; 26: 4: 455–458.
  37. *Jester S., Larsson J., Eklund E.A. et al.* Haploidentical stem cell transplantation in two children with mucopolysaccharidosis VI: clinical and biochemical outcome. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 134. doi: 10.1186/1750–1172–8–134.
  38. *Walker R., Allen D., Rothera M.* A fiberoptic intubation technique for children with mucopolysaccharidoses using the laryngeal mask airway. *Paediatr Anaesth* 1997; 7: 421–426.
  39. *Hein L., Meikle P., Dean C. et al.* Development of an assay for the detection of mucopolysaccharidosis type VI patients using dried blood-spots. *Clin Chim Acta* 2005; 353: 67–74.

Для заметок