

УДК 616-008.9:577.114.4

DOI: 10.33454/1728-1261-2020-3-91-94

Нередкие редкие заболевания: Гурлер синдром

В. В. Филиппова¹, А. А. Гуленок², И. В. Левченко², Т. В. Матафонова²

¹ КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» МЗ ХК, 680009, г. Хабаровск, ул. Краснодарская, 9; тел. +7 (4212) 27-25-10; e-mail: zdravdv@ipks.khv.ru

² КГБУЗ «Детская городская клиническая больница» им. В. М. Истомина МЗ ХК, 680000, г. Хабаровск, ул. Тургенева, 45; тел. +7 (4212) 46-55-19; e-mail: muz_sdistomin@mail.ru

Common rare diseases: Hurler syndrome

V. V. Filippova¹, A. A. Gulenok², I. V. Levchenko², T. V. Matafonova²

¹ Postgraduate Institute for Public Health Workers under Health Ministry of Khabarovsk Krai, 9 Krasnodarskaya Street, Khabarovsk, Russia; zip code 680009; phone +7 (4212) 27-25-10; e-mail: zdravdv@ipks.khv.ru

² Children's City Clinical Hospital named after V. M. Istomin under Health Ministry of Khabarovsk Krai, 45 Turgenev Street, Khabarovsk, Russia; zip code 680000; phone +7 (4212) 46-55-19; e-mail: muz_sdistomin@mail.ru

Мукополисахаридоз I-G типа (МПС I-G, синдром Гурлер) – редкое аутосомно-рецессивное заболевание из группы лизосомных болезней накопления (ЛБН), возникающее в результате мутации гена IDUA, что приводит к снижению активности фермента альфа-L-идуронидазы и характеризуется прогрессирующими психоневрологическими, сердечными и ортопедическими нарушениями.

Ключевые слова: гликозаминогликаны; мукополисахаридоз; трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ферментозаместительная терапия; лизосомальные болезни накопления; костная дисплазия.

Mucopolysaccharidosis type I-G (MPS I-G, Hurler's syndrome) is a rare autosomal recessive disease of the group of lysosomal storage diseases (LPD) resulting from a mutation of the IDUA gene, which leads to a decrease in the activity of the enzyme alpha-L-iduronidase and is characterized by progressive psycho-neurological, cardiac and orthopedic disorders.

Key words: glycosaminoglycans; mucopolysaccharidosis; transplantation of hematopoietic stem cells; enzyme replacement therapy; lysosomal storage diseases; bone dysplasia.

Мукополисахаридозы (МПС) представляют собой группу наследственных болезней обмена веществ, обусловленных накоплением гликозаминогликанов (ГАГ) в органах и тканях, вследствие мутаций в генах, кодирующих процесс внутрилизосомного гидролиза макромолекул. Накопление ГАГ в лизосомах приводит к гибели клеток и тканей, сопровождается нарушением функции органов и систем. В зависимости от дефекта лизосомного фермента, принимающего участие в каскадных реакциях расщепления ГАГ и определяющего развитие основных клинических проявлений болезни, выделяют 11 типов мукополисахаридозов. Суммарная частота МПС в мире составляет примерно 1:25000 новорожденных, частота определенных типов МПС может различаться.

Заболевания данной группы отличаются мультисистемным поражением органов и систем, прогрессирующим течением, инвалидизацией и сокращением продолжительности жизни.

Ранние клинические проявления МПС характеризуются значительным разнообразием: задержка роста, огрубение черт лица, за-

держка психомоторного и речевого развития, умственная отсталость, поражение нервной системы, сердечно-сосудистые нарушения, гепатоспленомегалия, скелетная дисплазия с множественными дизостозами, офтальмологические изменения, патология лор-органов.

Мукополисахаридоз I рода (МПС-I) Гурлер синдром характеризуется дефицитом альфа-L-идуронидазы, лизосомальной гидролазы, которая вызывает гидролиз терминальных альфа-L-идуроновых кислотных остатков дерматан- и гепарансульфата. Снижение или отсутствие активности альфа-L-идуронидазы вызвано мутацией соответствующего гена и приводит к накоплению субстратов гликозаминогликанов (мукополисахаридов) дерматан- и гепарансульфата в теле и к повсеместным клеточным, тканевым дисфункциям, к поражению целых органов.

Терапия МПС-I Aldurazyme обеспечивает организм больного энзимом. Для успешного применения препарата инфузии должны проводиться регулярно – 1 раз в неделю пожизненно. Aldurazyme не останавливает деменцию, не дает положительного клинического эффек-

Таблица 1
Ранние клинико-диагностические признаки мукополисахаридозов

Клинические симптомы	Сроки проявления
Трудности грудного вскармливания	С рождения
Огрубение черт лица: запавшее переносье, увеличение полноты губ и надбровных дуг; гипертелоризм глаз, низко посаженные ушные раковины	3–4-й месяц
Короткая шея	5–6-й месяц
Увеличение размеров головы (мегалоцефалия)	5–7-й месяц
Потеря эластичности кожи и ее утолщение	7–8-й месяц
Увеличение объема живота вследствие диффузной мышечной гипотонии и гепатоспленомегалии (от 2–3 до 5–6 см)	7–9 месяц
Формирование грыж: пупочной, паховой, пахово-мошоночной	До 6–8 месяцев. Часто уже на 1-м месяце либо врожденные
Кифоз грудного и поясничного отделов позвоночника	8–10-й месяц
Задержка темпов психомоторного развития	3–6-й месяц
Увеличение размеров языка	6–7-й месяц
Врожденный вывих тазобедренных суставов	С рождения
Небольшое ограничение разгибания межфаланговых и крупных суставов	С 9–11 месяцев. В тяжелых случаях с 3–4 месяцев
Снижение темпа роста тела относительно возрастных норм	С 12 месяцев
Нарушение сна, апноэ во сне	7–10-й месяц
Рецидивирующие риносинуситы, отиты	7–8-й месяц
Признаки помутнения роговицы	9–10-й месяц
Снижение слуха	9–10-й месяц
Гиперактивность	10–12-й месяц
Гипертрофия глоточной и небных миндалин	С 6 месяцев

та при поражении ЦНС при тяжелых формах МПС-I. Связывается это с непроницаемостью гематоэнцефалического барьера для данного препарата. Интралимбальное введение его в эксперименте на собаках доказало возможность профилактики и лечения поражений ЦНС, однако применение метода в широкой практике требует дальнейшего глубокого изучения и апробации.

Другой способ обеспечить больного недостающим ферментом – заставить его вырабатываться в организме посредством замены клеток с мутантным геном на клетки чужеродного организма без мутации (трансплантация гемопоэтических стволовых клеток).

Ранняя диагностика и своевременная медицинская помощь больным МПС – ферментозаместительная терапия и трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, позволяет контролировать течение болезни, добиться оптимального клинического эффекта, предупредить

развитие ранней инвалидизации и сохранить качество жизни пациентов.

Нередки случаи, когда между первыми симптомами болезни и установленным диагнозом проходит от 3 до 10 лет, что не позволяет применить эффективные методы лечения пациентов.

Обычно диагностика заболевания приходится на стадию развития выраженных нарушений, необратимых изменений опорно-двигательного аппарата, хронической лор-патологии, сердечно-сосудистых нарушений, утраты возможности вести нормальный образ жизни.

С 1 января 2019 года во исполнение Федерального закона от 03.08.2018 № 299-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», Постановления Правительства РФ от 26.11.2018 № 1416 «О порядке организации обеспечения лекарственными препаратами лиц, больных рядом заболеваний, в том числе мукополисахаридозом I, II, VI типов» больные мукополисахаридозом I, II, VI типов обеспечиваются препаратами ферментозаместительной терапии (ФЗТ) за счет средств федерального бюджета.

Наследуется данный синдром аутосомно-рецессивно. При этом типе наследования родители являются гетерозиготными носителями мутации, имеют 25 % вероятность рождения больного ребенка независимо от пола; 50 % вероятность рождения ребенка с гетерозиготным носительством мутаций без симптомов заболевания и 25 % вероятность рождения здорового ребенка – не носителя мутаций МПС. Важным аспектом медико-генетического консультирования при подозрении на МПС является сбор семейного анамнеза, анализ родословной и выполнение биохимического и молекулярно-генетического тестирования. При выявлении больных МПС необходимо предложить семье обследование сибсов (имеющиеся в семье братья и сестры больного) с целью установления диагноза на стадии минимальных клинических проявлений, иногда в доклинической стадии.

Пренатальная (дородовая) диагностика проводится в семьях, имеющих повышенный риск рождения больного МПС ребенка. Определение рисков целесообразно осуществлять в ходе медико-генетического консультирования еще до наступления беременности. Молекулярно-генетическая диагностика МПС у плода

Таблица 2

Лечение мукополисахаридоза I типа



проводится после проведения биопсии ворсин хориона на сроке 10–14 недель беременности, на сроке 16–20 недель беременности после проведения амниоцентеза. Биохимический анализ активности фермента у плода может быть выполнен при исследовании биоптата ворсин хориона.

Для диагностики МПС не существует специфических ультразвуковых маркеров плода. Одним из патологических симптомов является неиммунная водянка плода. Данный ультразвуковой маркер также встречается при ряде других заболеваний.

Новорожденные с МПС имеют, как правило, обычный фенотип и ничем не отличаются от здоровых детей, но в дальнейшем уже с первых месяцев у этих детей появляются симптомы задержки физического развития. Поражение органов и систем появляется на 2–3-м месяце жизни. Заболевание характеризуется прогрессирующим течением с постепенным нарастанием тяжести клинической симптоматики. Первоначально клинические проявления со стороны органов и систем могут быть едва заметными, не носят специфического характера, что затрудняет раннюю диагностику. Самыми ранними симптомами являются трудности при организации грудного вскармливания (обусловлены особенностями строения носоглотки – зававшее переносье, узкие носовые ходы, затрудняющие дыхание ребенка во время акта сосания).

Если провести ребенку трансплантацию стволовых клеток в возрасте до двух лет, вероятность сохранения интеллекта остается высокой. К более поздним срокам развиваются неврологические заболевания.

Вашему вниманию предлагается случай диагностики и терапии редкого заболевания мукополисахаридоз I типа – синдром Гурлер.

Девочка родилась у 17-летней, считавшей себя здоровой, женщины, первой беременности, протекавшей на фоне анемии, уреэлазмоза во II половине, угрозы прерывания в 7 месяцев. Отцу 18 лет, считал себя здоровым. Роды – в срок, стремительные, с оценкой по шкале Апгар 8–9 баллов. К груди девочка приложена

в первые сутки. Выписана на амбулаторный этап на пятые сутки с диагнозом: церебральная ишемия I степени; морфофункциональная незрелость к сроку гестации; кривошея левая; дисплазия тазобедренных суставов.

Физическое развитие девочки при рождении соответствует гестационному возрасту: масса тела 3400 г, длина 54 см, окружность головы 34 см. Прибавка веса и рост в первые 2 месяца жизни соответствовали возрасту. До возраста одного года находилась на грудном вскармливании. С первых дней жизни отмечалось ограничение отведения в тазобедренных суставах, установочная кривошея, признаки незрелости нервной системы (по НСГ), увеличенные размеры большого родничка (5*5 см), множественные малые аномалии развития лицевого скелета. Получала по рекомендации специалистов нейротропную терапию, видимого эффекта от проводимого лечения не наблюдалось.

К 2 месяцам отставала в психомоторном развитии: не держала голову, не реагировала на звуковые раздражители, отсутствовала реакция слежения за движущимся предметом. Ортопедом описываются ограничение движений в проксимальных отделах конечностей, короткая шея, фиксированная голова. При осмотре окулистом выявлено расходящееся косоглазие, пастозность век, лица. Неврологом обнаружен спастический тетрапарез.

В возрасте 6 месяцев девочка не сидит, не переворачивается. С учетом раннего начала симптомов полисистемности проявлений, особенностей фенотипа заподозрено наличие генетического заболевания. Проводится дифференциальный диагноз синдрома кранио-карпо-тарзальной дисплазии Фримена–Шелдона (синдром «лица свистящего человека»).

К 9 месяцам у девочки диагностирована врожденная двусторонняя глаукома обоих глаз. Осмотр оториноларинголога и результаты аудиометрии свидетельствуют о наличии тугоухости.

К возрасту одного года выявляются диспропорциональные антропометрические параметры: длина тела существенно отстает от возрастной нормы (ниже 3-го перцентиля), масса тела превышает норму (75-й перцентиль); окружность головы значительно превышает возрастные показатели (97-й перцентиль), что свидетельствует о макроцефалии. Наряду с этим обращают на себя внимание грубые черты лица, макроглоссия, кифосколиоз грудно-поясничного отдела позвоночника, тугоподвижность крупных и мелких суставов, увеличение объема живота, обусловленное мышечной гипотонией и гепатоспленомегалией.

В анамнезе этого периода частые простудные заболевания.

Таким образом, особенности фенотипа ребенка – низкий рост, непропорциональное телосложение, макроцефалия, грубые черты лица, кифосколиоз, тугоподвижность суставов, снижение остроты зрения и слуха – послужили причиной повторно предположить наличие у ребенка наследственного заболевания мукополисахаридоза.

К двум годам девочка начинает кратковременно ходить, говорить первые слова. Однако эти навыки быстро утрачиваются, нарастают грубые когнитивные нарушения.

Медицинские документы ребенка были направлены и рассмотрены в Российской детской клинической больнице (РДКБ Москвы). Диагноз «мукополисахаридоз I типа (синдром Гурлер)» установлен в возрасте двух лет (2004) по совокупности клинических и инструментальных данных.

В 2009 году (7 лет) проведена ферментная диагностика в лаборатории наследственных болезней обмена МГНЦ РАМН. Выявлено снижение активности альфа-L-идуронидазы до 0,01 (норма 61,0–175,5) нм/мг/час). Заключение (от 09.06.2009): «Учитывая анамнестические данные, клиническую картину, обследование, ребенку установлен диагноз «мукополисахаридоз I типа (Гурлер)»; единственно возможным вариантом поддерживающей терапии в настоящее время является назначение по жизненным показаниям ферментозаместительной терапии препаратом «Альдуразим».

С июля 2010 года постоянно получает ферментозаместительную терапию препаратом «Альдуразим» по схеме: 1 раз в неделю, в дозе 100 ЕД на килограмм веса, внутривенно капельно.

В настоящее время возраст ребенка 18 лет. Состояние тяжелое, стабильное. Реакция на осмотр малодифференцированная, речевой продукции нет. Вялая, адинамичная, в контакт не вступает, не стоит, не ходит, сидит с поддержкой. Рост 86 см, вес 16 кг, что соответствует антропометрическим показателям девочек примерно 3–4 лет. Телосложение гиперстеническое, распределение подкожно-жирового слоя неравномерное, преимущественно на животе, груди, шее. Грубые черты лица. Выражен

экзофтальм, гипертелоризм, макроглоссия. Деформации скелета (грудной клетки, крупных суставов). Кожные покровы чистые, явления гипертрихоза. Зубы постоянные отсутствуют, патология эмали резцов. Одышка до 33–34 в минуту. Носовое дыхание затруднено за счет отека, дыхание шумное, стридорозное. Аускультативно дыхание жесткое, множественные проводные хрипы. Тоны сердца приглушены, ритмичные, грубый систолический шум на верхушке. ЧСС 102–120 в минуту. АД – 125/80 мм рт. ст. Живот увеличен в размерах за счет увеличения печени и селезенки. Печень + 5 см из-под реберного края, пальпируется край селезенки. Пупочная грыжа. Функция тазовых органов неконтролируемая.

Наблюдается неврологом, педиатром, окулистом, ортопедом, оториноларингологом, кардиологом, планово получает симптоматическую терапию.

Диагноз клинический заключительный

Дегенеративное заболевание нервной системы. Мукополисахаридоз I типа (синдром Гурлер). Субкомпенсированная гидроцефалия. Симптоматическая фокальная эпилепсия, клиническая ремиссия. Умственная отсталость глубокая.

Осложнения: глаукома врожденная декомпенсированная. Вторичная гипертрофическая кардиопатия, необструктивная, с поражением клапанного аппарата, стадия субкомпенсации. Вторичная артериальная гипертензия, стабильная.

Таким образом, описанный в статье клинический случай послужит инструментом повышения уровня выявляемости редкого заболевания, в том числе для широкого круга специалистов, не обладающих специальными знаниями в данной области. Применение энзимодиагностики при выявлении указанной полисистемности поражения, особенностей фенотипа позволит диагностировать мукополисахаридоз в наиболее короткие сроки и как можно раньше начать патогенетическую терапию, уменьшив или предотвратив выраженность проявлений заболевания. Ранняя диагностика позволит не только существенно улучшить качество жизни пациентов, увеличить их выживаемость, но и снизить затраты системы здравоохранения и социального обеспечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бучинская, Н. В. *Современные подходы к терапии мукополисахаридозов у детей* / Н. В. Бучинская, И. А. Чиков, Е. А. Исупова // *Вопр. соврем. педиатрии*. – 2014. – № 3. – С. 35–43.
2. Волгина, С. Я. *Мукополисахаридоз I типа: современные аспекты диагностики и лечения детей* / С. Я. Волгина // *Рос. педиатр. журнал*. – 2014. – № 3. – С. 54–61.
3. Намазова-Баранова, Л. С. *Эффективность современных методов лечения пациентов с мукополисахаридозом I*

типа / Л. С. Намазова-Баранова, Н. Д. Вашакмадзе, М. А. Байбакина // *Педиатр. фармакология*. – 2014. – № 4. – С. 76–79.
4. Новиков, П. В. *Лизосомные болезни накопления – актуальная проблема педиатрии и современные возможности патогенетического лечения* / П. В. Новиков // *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии*. – 2014. – № 4. – С. 4–9.
5. Новиков, П. В. *Мукополисахаридозы у детей* / П. В. Новиков, А. Н. Семякина, И. В. Цветкова // *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии*. – 2007. – № 4. – С. 22–29.