



МЕТОДИЧКА МПС!

текст: Журкова Н.В., к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории мембранологии с группой генетических исследований ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН, г. Москва

Лизосомные болезни накопления (ЛБН) — это обширный класс заболеваний из группы наследственных болезней обмена веществ, который включает около 40 нозологических форм. В основе развития заболеваний данной группы лежит резкое снижение или отсутствие активности лизосомных ферментов, контролирующих процесс внутриклеточного расщепления таких макромолекул, как гликозаминогликаны, гликолипиды, гликопротеины, вследствие мутационной блокады фермента. Патогенетическими следствиями этих изменений являются внутрилизосомное накопление нерасщепленных макромолекул и увеличение числа лизосом в клетках различных тканей организма, что морфологически выявляется как наличие так называемых «пенистых» клеток в этих тканях. Такое накопление приводит к нарушению нормального функционирования клеток и их гибели. Чем сильнее функция фермента нарушена мутацией, тем быстрее наступает гибель клеток в тканях и тем быстрее прогрессирует заболевание.

Мукополисахаридозами (МПС) называют группу редких генетических метаболических заболеваний соединительной ткани, из группы лизосомных болезней накопления, в основе которых лежит нехватка определенных ферментов, участвующих в метаболизме гликозаминогликан.

У пациентов с МПС наблюдается нарушение обмена кислых гликозаминогликанов (мукополисахаридов, GAG) из-за поражения системы лизосомных ферментов, регулирующих обмен GAG. Поскольку катаболизм GAG (расщепление) нарушается, они в больших количествах откладываются в органах и тканях, поэтому МПС относят к «болезням накопления».

Аномалии обмена GAG наследственно обусловлены и приводят к развитию дефектов соединительной, костной и хрящевой ткани, нарушениям в функционировании различных органов и систем. Самые явные проявления МПС - системное поражение скелета, нарушения физического и, при определенных типах заболевания, умственного развития.

Мукополисахаридоз, I тип

- I тип-H - синдром Гурлер - отмечается чаще у детей, рожденных от родителей, являющихся кровными родственниками. Частота: 1 случай на 20000-25000 новорожденных (по другим данным - 1 на 100000).
- I тип-S - болезнь Шейе - синдромы I-S и I-H рассматривают как вариант одного типа МПС, также тип I-S называют поздним синдромом Гурлер.
- I тип H-S - синдром Гурлер-Шейе - такой диагноз может означать, что заболевание (синдром Гурлер) находится в промежуточной стадии.

Тип наследования – аутосомно-рецессивный

У пациентов с I типом МПС отмечается дефицит фермента альфа-L-идуронидазы, который необходим для расщепления мукополисахаридов, вследствие мутаций в гене IDUA. Чаще всего это точечные мутации в различных экзонах данного гена. У европейцев наиболее часты мутации W402X и Q70X (самая распространенная мутация в России - частота около 57%).

Синдром Гурлер встречается чаще других разновидностей МПС-1 и протекает наиболее тяжело. Без лечения пациенты, как правило, живут 10-12 лет от обструкции дыхательных путей, респираторных инфекций, сердечной недостаточности.

Основные клинические проявления заболевания:

Синдром Гурлера:

До 1 года - рождаются довольно крупными, и в течение первого года растут быстрее нормы. Появляются характерные лицевые дизморфии (изменение лица по типу «гарголизма»): широкая запавшая переносица, гипертелоризм, широкие ноздри, толстые губы, большой язык. Изменения черепа: макрокrania, скафоцефалия, выступающие лобные бугры. Рот обычно приоткрыт. Тугоподвижность суставов. Смещение бедер. Утолщенная и жесткая кожа. Обильное потоотделение, холодные руки и ноги. Бочкообразная грудная клетка. Изменения скелета по типу множественного дизостоза.

После 1 года – рост замедляется к концу 1-го года, и обычно останавливается в возрасте 3х лет. При накоплении гликозамингликанов (ГАГ) в мозгу, происходит замедления их развития в возрасте 1-3 лет и прогрессирующего регресса различных навыков в дальнейшем, который продолжается до самой смерти. Огрубление черт лица по типу «гарголизма» становятся очевидными к концу первого года жизни. Одной из отличительных черт является слизистые выделения из носа (ринорея) и хронические инфекционные заболевания ушей и пазух носа. Толстые губы, увеличенный язык и толстые десны. Брахидактилия. Неправильная форма грудной клетки. Шумное дыхание, даже когда нет никакой инфекции. Ночью может быть беспокойный сон и храп. В течение коротких периодов могут наблюдаться остановки дыхания во сне (апноэ), такие остановки дыхания в 10-15 секунд могут рассматриваться как норма. Печень и селезенка увеличены из-за накопления мукополисахаридов (гепатоспленомегалия). Страдают от частого жидкого стула и диареи. Гирсутизм. Характерны паховые, пахово-мошоночные и пупочные грыжи. Характерны пороки AV-клатанов, кардиомиопатия.

Взрослые - вырастают до 120 см. Начинают терять приобретенные навыки, теряют способность говорить. Зубы с широкими промежутками, плохо сформированные, с хрупкой эмалью. Живот выступает вперед и они ходят и стоят



согнувшись, из-за контрактуры суставов в бедрах, плечах, локтях и коленях. Болезни сердца, однако они не прогрессируют и не беспокоят до более поздних лет жизни. Могут развиваться проблемы с клапаном аорты или митральным клапаном – у них может медленно прогрессировать порок клапана сердца в течение многих лет без видимых клинических проявлений. При тяжелой форме развивается кардиомиопатия. Пупочные и паховые грыжи. Запоры. Развития искривления позвоночника (кифоз или горб). Боли в суста-



вах. Из-за ограниченного движения суставов, пальцы становятся жесткими и кривыми. Помутнение роговицы. Кондуктивная глухота, глухота, связанная с поражением слухового нерва, или комбинация обоих типов глухоты.

Синдром Шейе

Более мягкая форма заболевания. Основные клинические проявления заболевания развиваются к 3-5 годам. Дети часто страдают острыми респираторными заболеваниями.



Характерны – низкий рост, короткая шея, бочкообразная грудная клетка, изменения скелета по типу множественного дизостоза. Гепатоспленомегалия.

Взрослые - достигают роста 152 см и более. Короткая шея, бочкообразная грудная клетка, контрактуры крупных и мелких суставов, карпальный туннельный синдром. Кондуктивная тугоухость. Характерно поражение клапанов сердца, иногда – кардиомиопатия.

Диагностика: электрофорез и количественное определение

гликозаминогликан в моче, определение активности фермента идуронатсульфатазы А в лейкоцитах периферической крови, молекулярно-генетическая диагностика.

Для заболевания разработана эффективная ферментозаместительная терапия препаратом АЛЬДУРАЗИМ.

ВНИМАНИЕ!

Все дети с МУКОПОЛИСАХАРИДОЗОМ, тип I должны быть как можно скорее проконсультированы в крупных детских федеральных центрах для решения вопроса о

трансплантации костного мозга и назначении ферментозаместительной терапии! Ранняя постановка диагноза и назначение специфической терапии предотвратит тяжелую инвалидизацию ребенка, привет к улучшению качества жизни ребенка и его семьи!

Мукополисахаридоз, II тип – синдром

Заболевание развивается в результате дефицита фермента идуронат-2-сульфатазы. Частота встречаемости: в среднем 1 на 75 000 новорожденных мальчиков.

Тип наследования – X-сцепленный рецессивный

Выделяют тяжелую и более легкую форму заболевания. Заболевание обусловлено резким снижением активности идуронат-2-сульфатазы вследствие мутаций в гене идуронат-2-сульфатазы (IDS), расположенном в X-хромосоме.

До 1 года – Дети часто рождаются довольно крупными и



в течение первых двух лет растут быстрее нормы. Частый жидкий стул и диарея. Запор. Руки обычно короткие с широкими короткими пальцами (брахидактилия). Утолщенная и жесткая кожа. Обильное потоотделение, холодные руки и ноги. Дети часто болеют отитами, бронхитами, ОРВИ.

После 1 года – Рост замедляется к концу 2-го года. Грубые черты лица, короткий нос, круглое и плоское лицо и большая голова. Выступающие лобные доли, короткая шея, широкий нос с плоской переносицей. Язык увеличен, толстые губы, утолщение десен. Зубы с широкими промежутками, плохо сформированные, с хрупкой эмалью. Гирсутизм. Характерны ринорея и хронические инфекционные заболевания ушей и пазух носа. Бочкообразная грудная клетка, изменения скелета по типу множественного дизостоза. Часто наблюдаются пупочные и паховые грыжи. Тугоподвижность суставов, с возрастом – контрактуры крупных и мелких суставов.



Дети старшего

возраста и взрослые – Рост – 120-140 см при тяжелой форме синдрома Хантера. Пациенты с легкой формой синдрома Хантера могут быть нормального роста. У больных отмечается шумное дыхание, апноэ во сне. Характерны пороки AV-клапанов. При тяжелой форме развивается кардиомиопатия. С

возрастом прогрессируют скелетные изменения, возникает карпальный тоннельный синдром. Со стороны органов зрения – помутнение роговицы, иногда – глаукома. Практически у всех пациентов выявляют различные формы тугоухости. Пациенты с легкой формой заболевания имеют нормальный интеллект.

Диагностика: количественное определение и электрофорез ГАГ в моче, определение активности фермента идуронат-2-сульфатазы в лейкоцитах периферической крови, молекулярно-генетическая диагностика.

Для заболевания разработана эффективная ферментозаместительная терапия препаратом ЭЛАПРАЗА.

ВНИМАНИЕ!

Все дети с МУКОПОЛИСАХАРИДОЗОМ, тип II должны быть как можно скорее проконсультированы в крупных детских федеральных центрах для решения вопроса о назначении ферментозаместительной терапии! Ранняя постановка диагноза и назначение специфической терапии предотвратит тяжелую инвалидизацию ребенка, привет к улучшению качества жизни ребенка и его семьи!

МПС, III тип – синдром Санфилиппо

Заболевание обусловлено снижением активности ферментов, непосредственно участвующих в расщеплении гепарансульфата. Таких ферментов - 4. Следовательно, заболевание классифицируется на 4 типа в зависимости от мутантного фермента (IIIА, IIIВ, IIIС, IIID). МПС III встречается реже, чем МПС I и МПС II. Частота (по разным сведениям): 0,28-4,1 на 100 000 новорожденных.



Тип наследования – аутосомно-рецессивный.

Течение заболевания прогрессирующее. Первые симптомы наблюдаются на втором году жизни ребенка. Более точный диагноз

устанавливается на основании анализа активности ферментов, которые принимают участие в метаболизме гепарансульфата.

Возможны молекулярно-генетические методы исследований мукополисахаридоза III типа, которые дают возможность установить генетический дефект (тип мутации) и определить носительство мутантного аллеля.

Основные клинические проявления заболевания:

Густые, жесткие волосы, сросшиеся густые брови, выступающий живот, нарушение осанки – гиперлордоз. Гепато-спленомегалия. Часто наблюдаются почечные и пахо-



вые грыжи. Тугоподвижность суставов, контрактуры крупных и мелких суставов. Угоухость кондуктивная или смешанная.

Первые годы жизни дети развиваются нормально. Затем возникают нарушения сна, регресс ранее приобретенных навыков, возбудимость, агрессивность нарушения поведения. С возрастом заболевание прогрессирует, присоединяется спастическая диплегия, судорожный синдром, иногда кардимопатия, помутнения роговицы. Пациенты очень часто болеют ОРВИ, бронхитами, аспирационными пневмониями вследствие нарушения глотания. Пациенты редко доживают до 30 лет, чаще всего смерть наступает от сердечной или дыхательной недостаточности на фоне инфекционных осложнений, либо на высоте судорожного приступа.

Диагностика – количественное определение и электрофорез гликозаминогликан в моче, энзимодиагностика, молекулярно-генетическая диагностика.

ВНИМАНИЕ!

Все дети с МУКОПОЛИСАХАРИДОЗОМ, тип III должны быть как можно скорее проконсультированы в крупных детских федеральных центрах поскольку сейчас разрабатывается ферментозаместительная терапия для лечения этого тяжелого заболевания! Ранняя постановка диагноза и назначение специфической терапии предотвратит тяжелую инвалидизацию ребенка, привет к улучшению качества жизни ребенка и его семьи!



МПС, IV тип - синдром Моркио

Заболевание обусловлено недостаточностью галактозо-6-сульфатазы, бета-галактозидазы. Вследствие мутаций в генах, которые кодируют данные ферменты. В зависимости от типа ферментной недостаточности МПС IV подразделяется на подтипы А и В. Частота: 1 случай на 40 000 новорожденных. Ребенок рождается без признаков патологии, первые симптомы отмечаются в 1-3 года (к 8 годам клиническая картина заболевания сформирована).

Основные клинические проявления заболевания:

Прогрессирующая вальгусная деформация коленных суставов, прогрессирующий кифосколиоз, килевидная деформация грудной клетки. Низкий рост, укорочение туловища. Прогрессирующее поражение позвоночника, которое в конечном итоге может привести к тетраплегии и полной обездвиженности пациента. Гипермобильность мелких суставов.

Помутнение роговицы, недостаточность аортального





клапана, тугоухость. Все пациенты имеют нормальный интеллект.

Диагностика: количественное определение и электрофорез гликозаминогликан в моче, определение активности галактозо-6-сульфатазы в лейкоцитах периферической крови. Молекулярно-генетическая диагностика – поиск мутаций в гене GALNS

Для ферментозаместительной терапии заболевания разработан препарат Вимизим, который уже одобрен для лечения данного заболевания в ряде стран.



Все дети с МУКОПОЛИСАХАРИДОЗОМ, тип IV должны быть как можно скорее проконсультированы в крупных детских федеральных центрах поскольку сейчас разрабатывается ферментозаместительная терапия для лечения этого тяжелого заболевания! Ранняя постановка диагноза и назначение специфической терапии предотвратит тяжелую инвалидизацию ребенка, привет к улучшению качества жизни ребенка и его семьи!

Мукополисахаридоз, VI тип – синдром Марото – Лами

Заболевание обусловлено недостаточностью фермента арилсульфатазы В, возникающему вследствие мутаций в гене ARSB. В России у пациентов с МСП VI чаще всего встречается мутация R152W, примерно, в 27,8% случаев. Частота встречаемости - 1 новорожденного из 320 000.

Тип наследования – аутосомно-рецессивный.

Основные клинические проявления заболевания

Первые симптомы заболевания возникают на первом году жизни.

Грубые черты лица, изменения лица по типу гаргоилизма, постепенно приосходит помутнение роговицы. Плечи узкие и круглые, выступающий вперед живот, короткая шея, гирсутизм, густые брови. Грубая кожа. Деформация грудной клетки, прогрессирующее поражение позвоночника, тугоподвижность, а впоследствии контрактуры крупных и мелких суставов. Шумное дыхание, синдром остановки дыхания во сне (апноэ). Прогрессирующий аортальный стеноз, прогрессирующая дыхательная недостаточность. При

тяжелой форме – прогрессирующая гидроцефалия, потеря зрения. Гепатоспленомегалия. Частые бронхиты, отиты, синуситы.

Взрослые пациенты не вырастают выше 110см. С возрастом прогрессирует потеря слуха и зрения, развивается сердечная и дыхательная недостаточность. Пациенты теряют голос, развиваются неврологические нарушения вследствие сдавления спинномозгового канала.

Диагностика: Диагностика: количественное определение и электрофорез гликозаминогликан в моче, энзимодиагностика. Молекулярно-генетическая диагностика – поиск мутаций в гене ARSB.

Для лечения данного заболевания разработана эффективная ферментозаместительная терапия препаратом НАГЛАЗИМ.

Все дети с МУКОПОЛИСАХАРИДОЗОМ, тип VI должны быть как можно скорее проконсультированы в крупных детских федеральных центрах поскольку для него разработана ферментозаместительная терапия препаратом НАГЛАЗИМ постановка диагноза и назначение специфической терапии предотвратит тяжелую инвалидизацию ребенка, привет к улучшению качества жизни ребенка и его семьи!

Мукополисахаридоз, VII тип – синдром Слая

Заболевание обусловлено дефицитом фермента b-D-глюкуронидазы, вследствие мутаций в гене бета-D-глюкуронидазы человека (GUSB).

Крайне редкое заболевание, в России не наблюдались пациенты с этой патологией.

Основные клинические проявления заболевания – грубые черты лица, гепатоспленомегалия, пупочные, паховые грыжи, низкий рост, изменения скелета по типу множественного дизостоза. Помутнение роговицы, интеллектуальная недостаточность.

Диагностика МПС VII аналогична диагностике других типом МПС.

ВАЖНО! Для всех типов мукополисахаридозов разработаны методы ПРЕНАТАЛЬНОЙ диагностики. При наличии в семье больного с заболеванием данной группы семья должна быть отправлена в МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКУЮ консультацию для получения полной и подробной информации!

Диагностика:

	<p>Лаборатория молекулярно-генетической диагностики: Савостьянов Кирилл Викторович, Заведующий лабораторией, к.б.н.; Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр здоровья детей»; Адрес: 119991, Россия, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1 (м. Профсоюзная); тел.: +7 (495) 967-14-20; факс: +7 (495) 134-70-01; e-mail: info@nczd.ru; Часы работы: пн-пт 8:30-20:00, сб-вс 10:00-16:00</p>
	<p>ЛАБОРАТОРИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ; РУКОВОДИТЕЛЬ: к.м.н. Екатерина Юрьевна Захарова; Адрес: 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1, Медико-генетический научный центр РАМН, второй этаж (м. Каширская, выход к ул.Москворечье); тел.: +7 (499) 324-20-04; сайт лаборатории: www.labnbo.narod.ru; e-mail: labnbo@yandex.ru, labnbo@med-gen.ru</p>