



КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Мукополисахаридоз VI типа у взрослых

С.В. Моисеев, П.И. Новиков, А.Д. Мешков, В.В. Фомин

Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева, УКБ№3,
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

Мукополисахаридоз VI типа (МПС VI) — это редкое ауто-сомно-рецессивное заболевание, которое развивается вследствие мутаций гена *ARSB*, приводящих к снижению активности лизосомального фермента арилсульфатазы В. В статье описаны 5 взрослых пациентов с МПС VI (в возрасте от 20 до 33 лет), у которых диагноз был установлен в возрасте от 7 до 30 лет. Основными проявлениями заболевания были низкий рост (132-153 см), дисморфизм лица (у 5), множественный дизостоз (у 5), стеноз верхних дыхательных путей (у 4), пороки клапанов сердца (у 5), поражение органа зрения (у 5), включая слепоту (у 1), поражение нервной системы, связанное с сужением шейного отдела позвоночника (у 4).

Ключевые слова. *Мукополисахаридоз VI типа, ферментозаместительная терапия, галсульфаза.*

Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (1), 72-79.

Мукополисахаридозы (МПС) — это группа наследственных метаболических заболеваний соединительной ткани, связанных с недостаточностью лизосомных ферментов. Дефицит фермента вызывает прогрессирующее накопление гликозаминогликанов в лизосомах, которое в конечном итоге приводит к нарушению функции клеток и органов. Клинические проявления различных МПС сходные, однако определение типа заболевания имеет важное значение для выбора лечения, так как при некоторых МПС возможна заместительная терапия рекомбинантными препаратами недостающих ферментов [1].

МПС VI (синдром Марото–Лами) — это редкое

наследственное заболевание, передающееся по ауто-сомно-рецессивному типу и обусловленное мутациями гена, кодирующего арилсульфатазу В [2,3]. При тяжелом варианте МПС VI первые симптомы отмечаются уже в раннем детском возрасте и быстро прогрессируют, однако возможно и более легкое течение заболевания, когда симптомы появляются в подростковом или старшем возрасте и нарастают более постепенно, а пациенты доживают до зрелого возраста [4]. Выделение двух вариантов течения МПС VI весьма условно, так как при медленном прогрессировании заболевания в конечном итоге развивается тяжелое поражение отдельных органов, которое приводит к инвалидизации пациентов и может потребовать оперативного вмешательства (например, протезирование тазобедренного сустава, имплантация искусственного клапана сердца, декомпрессия спинного мозга). Для патогенетической терапии МПС VI применяют рекомбинантный препарат арилсульфатазы В [5]. Галсульфаза (Наглазим) была зарегистрирована в США и Евросоюзе в 2005-2006 гг., в России — в 2009 году. Ферментозаместительная терапия позволяет задержать прогрессирование заболевания, а более широкое применение препарата (особенно раннее) в клинической практике может привести к увеличению доли пациентов с МПС VI, доживающих до зрелого возраста. В связи с этим врачи должны иметь представление о проблемах, возникающих у таких пациентов, и методах их коррекции. Ниже приводится описание 5 взрослых пациентов с МПС VI.

Материал и методы

В исследование включали всех пациентов с МПС VI, у которых диагноз был установлен на основании типичных

Адрес: Москва, 119435, Россолимо, 11/5

клинических проявлений и подтвержден при анализе активности арилсульфатазы В, а в ряде случаев – при молекулярно-генетическом исследовании.

Результаты

Пациентка С., 29 лет, находилась в клинике в августе 2015 года с диагнозом МПС VI с поражением опорно-двигательного аппарата (низкий рост и масса тела, дисплазия костей, вторичный распространенный остеоартроз, остеохондроз позвоночника, вторичный миопатический синдром, контрактуры плечевых, локтевых, коленных, лучезапястных суставов, дегенеративно-дистрофические изменения тел позвонков и межпозвоночных дисков, аномалия развития крестца и копчика), нервной системы (заместительная гидроцефалия, состояние после вентрикуло-перитонеального шунтирования в 2005 г., компрессионно-ишемическая миелопатия, тетрапарез, тазовые расстройства, поясничный стеноз), митрального клапана сердца, верхних дыхательных путей (сужение просвета гортани в надскладочном пространстве и в области складок, деформация просвета трахеи на уровне рукоятки грудины), легких (тяжелые рестриктивные нарушения), органа зрения (дистрофия роговицы, атрофия зрительного нерва, двусторонняя слепота).

Госпитализирована с жалобами на слепоту, невозможность самостоятельно передвигаться и обслуживать себя из-за болей и слабости, нарушение подвижности в суставах рук и ног, деформацию суставов, отсутствие чувствительности в левой руке, одышку при небольшой физической нагрузке.

В детстве отмечала ограничение подвижности в руках и нарушения походки, которые постепенно нарастали. В возрасте 18 лет ослепла на оба глаза. В 2005 г. в возрасте 23 лет диагностирован МПС VI, подтвержденный снижением активности арилсульфатазы В. Установлен вентрикуло-перитонеальный шунт по поводу гидроцефалии. В течение последнего года наблюдается затруднение при мочеиспускании и дефекации. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга выявлено значительное увеличение боковых и третьего желудочка, сужение спинномозгового канала на уровне С1.

При осмотре рост – 132 см, масса тела – 36 кг, индекс массы тела (ИМТ) – 20,7 кг/м². Деформация и выраженные контрактуры коленных, тазобедренных, локтевых и лучезапястных суставов, а также кисти по типу когтистой лапы. Дыхание преимущественно через рот. Голос тихий, сиплый. В легких жесткое дыхание. АД 100/70 мм рт. ст. Пупочная грыжа. Интеллект соответствует уровню развития.

Спирография: снижение жизненной емкости легких (ЖЕЛ) до 20,2% от должной, измерить объем форсированного выдоха на 1 с (ОФВ₁) не удалось из-за неспособности сделать резкий выдох. Рентгенография: в легких очаговых и инфильтративных изменений не выявлено. Компьютерная томография (КТ): умеренное

сужение просвета гортани в надскладочном пространстве и в области складок, деформация просвета трахеи на уровне рукоятки грудины. Эхокардиография: стеноз левого атрио-вентрикулярного отверстия и недостаточность митрального клапана.

Пациентка Д., 33 лет, находилась в клинике в ноябре 2015 года с диагнозом МПС VI типа с поражением опорно-двигательного аппарата (низкий рост, дисплазия костей, распространенный остеоартроз, вторичный миопатический синдром, контрактуры плечевых, локтевых, коленных, лучезапястных суставов, дегенеративно-дистрофические изменения тел позвонков и межпозвоночных дисков, состояние после тотального эндопротезирования правого тазобедренного сустава), митрального и аортального клапанов сердца, нервной системы (компрессионно-ишемическая миелопатия: стеноз позвоночного канала на уровне С0-С2, тоннельная невропатия за счет гиперплазии поперечной связки запястья с двух сторон, невропатия локтевых нервов), органа зрения (гиперметропия высокой степени на обоих глазах, сложный гиперметропический астигматизм, сходящееся косоглазие слева, помутнение роговицы), дыхательной системы (тяжелые рестриктивные и obstructивные нарушения).

Госпитализирована с жалобами на тугоподвижность и боли во всех суставах, позвоночнике (преимущественно в поясничном и шейном отделах), повышенную утомляемость, давящие боли за грудиной, ухудшение зрения, деформацию мелких суставов кистей и других суставов. С детства снижение зрения. В 13-14 лет стала отмечать отставание в росте и ограничение подвижности в суставах, которое постепенно нарастало. В 2012 году в возрасте 30 лет выявлены повышенная экскреция дерматансульфата с мочой и снижение активности арилсульфатазы В в лейкоцитах до 4,9 нМ/мг/ч (норма 42,80–129,80). Диагностирован МПС VI. Двоюродная сестра также страдала МПС. В том же году выполнено тотальное эндопротезирование правого тазобедренного сустава эндопротезом Цваймюллера. В возрасте 31 года при КТ определялись гиперплазия задней продольной связки и стеноз позвоночного канала на уровне С0-С1, а при ультразвуковом исследовании – умеренная компрессия правого срединного нерва на уровне карпального канала и выраженная компрессия срединного нерва на уровне левого карпального канала. От оперативного вмешательства на шейном отделе позвоночника было решено воздержаться, так как планировалась назначение ферментзаместительной терапии, однако начать ее не удалось.

При поступлении рост – 146 см, масса тела – 38 кг, индекс массы тела – 17,8 кг/м². Деформация мелких суставов кистей, локтевых суставов, ограничение подвижности в плечевых суставах – не может поднять руки выше плеч. Предпочитает лежать, ходьба и длительное пребывание в положении сидя затруднительны. Систолический шум в области верхушки сердца. АД 80/60 мм рт. ст. Печень и селезенка не увеличены.

Электронейромиография: двустороннее поражение

ТАБЛИЦА 1. Характеристика пациентов с МПС VI

	С., 29 лет	Д., 33 года	В., 20 лет	Ш.Н., 20 лет	Ш.П., 23 года
Пол	Жен.	Жен.	Муж.	Жен.	Жен.
Возраст на момент установления диагноза, лет	23	30	14	16	7
Снижение активности арилсульфатазы В	+	+	+	+	+
Мутация гена <i>ARSB</i>	нд	нд	нд	Ser65Phe	Ser65Phe
Рост, см	132	146	153	140	138
ИМТ, кг/м ²	20,7	17,8	21,4	19,4	17,3
Гаргоилизм	+	+	+	+	+
Множественный дизостоз	+	+	+	+	+
Стеноз верхних дыхательных путей	+	+	+	-	+
Рестриктивные/обструктивные нарушения	+	+	+	+	+
Порок клапанов сердца	+	+	+	+	+
Митральный	+	+	+	+	+
Аортальный	-	+	-	+	+
Компрессионно-ишемическая миелопатия	+	+	-	+	+
Стеноз шейного отдела позвоночника	+	+	-	+	+
Синдром карпального канала	+	+	-	-	-
Поражение органа зрения	+	+	+	+	+
Помутнение роговицы	+	+	+	+	+
Слепота	+	-	-	-	-
Оперативные вмешательства	+	+	-	-	-
Вентрикуло-перитонеальный шунт	+	-	-	-	-
Протезирование тазобедренного сустава	+	+	-	-	-
Ферментозаместительная терапия	-	-	-	-	-

двигательных и чувствительных волокон срединных нервов на уровне запястья (карпальный канал), поражение двигательных и чувствительных волокон на уровне локтевого сустава (кубитальный канал). КТ: снижение высоты и деформация тел шейных позвонков, умеренно гиперденсивные структуры по периферии позвоночного канала, вызывающие его сужение. Эхокардиография: створки аортального клапана утолщены, аортальный стеноз 1 степени, аортальная регургитация 1 степени, створки митрального клапана значительно утолщены, стеноз левого атриовентрикулярного отверстия, митральная регургитация 1-2 степени. Рентгенография грудной клетки: очаговых и инфильтративных изменений не выявлено. Спирография: снижение ЖЕЛ до 46,8% от должной, ОФВ₁ до 51,2% от должного.

Пациент В., 20 лет, находился в клинике в мае 2016 года с диагнозом МПС VI с поражением опорно-двигательного аппарата (гаргоилизм, множественные дизостозы, низкий рост, контрактуры суставов), сердечно-сосудистой системы (стеноз левого атрио-вентрикулярного отверстия, митральная недостаточность 2 степени), верхних дыхательных путей (стеноз трахеи), органа зрения (помутнение роговицы). Госпитализирован с жалобами на ограничение движений в плечевых, локтевых, лучезапястных, коленных, тазобедренных и голеностопных суставах, слабость, снижение зрения, одышку при ходьбе. В возрасте 1 года и 3 мес отмечено нарушение походки и малоподвижность суставов конечностей. Наблюдался педиатром по месту жительства с диагнозом артрогриппоз. В возрасте 13 лет выявлено помутнение роговицы. В январе 2009 году в возрасте 14 лет диагностирован МПС VI, наличие которого подтверждалось снижением активности арилсульфатазы В до 0,01 нМ/мг/ч (норма 126,5-293,9). В дальнейшем присоединилась одышка при физической нагрузке, а при эхокардиографии выявлены сочетанные

митральный и аортальный пороки сердца.

При осмотре рост – 153 см, масса тела – 50 кг, ИМТ – 21,4 кг/м². Нарушений интеллекта нет. Гаргоилизм, множественные дизостозы, контрактуры суставов. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Систолический шум в области верхушки сердца. Печень выступает из под реберной дуги на 2 см. При исследовании функции внешнего дыхания снижение ЖЕЛ до 54,2% от должной, ОФВ₁ до 64,2%. КТ: небольшое сужение шейного отдела трахеи, диспластические изменения хрящей гортани и шейных позвонков. За 6 минут прошел 370 м. Эхокардиография: незначительный стеноз левого атрио-вентрикулярного отверстия и недостаточность митрального клапана 2 степени, нарушения сократимости левого желудочка не выявлено. При МРТ сужения шейного отдела позвоночника не выявлено.

Пациентка Ш.Н., 20 лет, находилась в клинике в октябре 2016 года с диагнозом МПС VI с поражением опорно-двигательного аппарата (гаргоилизм, множественный дизостоз, низкий рост, тугоподвижность тазобедренных, коленных, локтевых, плечевых, лучезапястных суставов, клешневидная деформация кисти, саблевидная деформация бедренных костей, стеноз позвоночного канала на уровне краниовертебрального перехода и на уровне С1-С3 сегмента, диффузный остеопороз), клапанов сердца (стеноз и недостаточность аортального клапана, стеноз и недостаточность митрального клапана 3 степени), центральной нервной системы (очаговые изменения белого вещества головного мозга, атрофические изменения больших полушарий, спастический тетрапарез), органа зрения (помутнение роговицы).

Госпитализирована с жалобами на боли в обоих тазобедренных и коленных суставах, правом локтевом и плечевом суставе, тугоподвижность в остальных крупных и мелких суставах, одышку при умеренной физиче-



Рис. 1. МРТ: сужение шейного отдела позвоночника с компрессией спинного мозга

ской нагрузке, снижение слуха, остроты зрения, нарушение речи, общую слабость, утомляемость.

С 10 лет отмечает отставание в физическом развитии, повышенную утомляемость, слабость, учащенное сердцебиение, боли и ограничение подвижности в конечностях. В 2012 году в возрасте 16 лет диагностирован МПС VI, учитывая фенотипические и клинические данные и наличие данного заболевания у старшей сестры. В возрасте 19 лет появились головная боль, слабость в ногах, затруднение при ходьбе, снижение памяти, общая слабость. При МРТ головного мозга определялись признаки очагового поражения белого вещества головного мозга. В последующем нарастала слабость в ногах, появилась слабость в руках. При МРТ отмечен стеноз позвоночного канала на уровне краниовертебрального перехода и на уровне С1-С2, С2-С3 сегмента за счет гипертрофии поперечной связки атланта и желтой связки (рис. 1). В 2016 г. в возрасте 20 лет выявлены повышенная экскреция дерматансульфата с мочой, снижение активности арилсульфатазы В до 0,01 нМ/мг/ч (норма 42,80-129,80) и мутация *Ser65Phe* гена *ARSB*.

При поступлении рост – 140 см, масса тела – 38 кг, индекс массы тела – 19,4 кг/м². Грубые черты лица: плоское лицо, отеки веки, запавшая переносица, широкий нос, полные губы, микрогения, жесткие волосы. Короткая шея. Деформация грудной клетки. Тугоподвижность суставов. Голос осиплый. Систолический шум в области верхушки сердца. АД 100/60 мм рт. ст. Печень и селезенка не увеличены.

Рентгенография кистей рук: склероз и выраженное сужение суставных щелей и межфаланговых суставов, расширение эпифизов фаланг пальцев, признаки диффузного остеопороза. Рентгенография пояснично-крестцового отдела позвоночника: левосторонний сколиоз с ротацией тел позвонков по оси, тела позвонков деформированы, умеренный склероз замыкатель-

ных пластинок, снижение высоты межпозвоночных дисков L1–L2, L5–S1, признаки диффузного остеопороза. Рентгенография коленных суставов: неравномерное сужение суставных щелей преимущественно в медиальных отделах с двух сторон, субхондральный склероз суставных поверхностей и саблевидная деформация большеберцовых костей. Эхокардиография: стеноз аортального отверстия и аортальная недостаточность 2 степени, стеноз левого атрио-вентрикулярного отверстия и недостаточность митрального клапана 3 степени. Консультация невролога: тетрапарез в проксимальных (2 балла) и дистальных (4 балла) отделах рук и ног, диффузная гипотрофия мышц. Консультация нейрохирурга: рекомендовано декомпрессионное хирургическое лечение.

Пациентка Ш.П., 23 лет (родная сестра предыдущей пациентки), находилась в клинике в октябре 2016 года с диагнозом МПС VI с поражением опорнодвигательного аппарата (гаргоилизм, множественный дизостоз, низкий рост, тугоподвижность тазобедренных, коленных, локтевых, плечевых, лучезапястных суставов, клешневидная деформация кисти, стеноз позвоночного канала на уровне краниовертебрального перехода, диффузный остеопороз), клапанов сердца (стеноз и недостаточность аортального клапана 2 степени, стеноз и недостаточность митрального клапана 3 степени), органов дыхания (стеноз надскладочного отдела гортани, деформация и умеренное сужение шейного отдела трахеи), центральной нервной системы (тетрапарез),

Поступила с жалобами на боли в тазобедренных и коленных суставах, правом локтевом и плечевом суставе, тугоподвижность в остальных крупных и мелких суставах, одышку при умеренной физической нагрузке, снижение остроты зрения, осиплость голоса, общую слабость, утомляемость, слабость в руках, онемение в кистях, головные боли.

С 2001 года в возрасте 7 лет отмечены отставание в физическом развитии, низкий рост, деформация грудной клетки, кифосколиоз поясничного отдела позвоночника. В этом же году появились боли в верхних и нижних конечностях, ограничение движений в плечевых и локтевых суставах, боли в спине, боли в тазобедренных суставах, общая слабость. При генетическом анализе диагностирован МПС VI. С 2014 года в возрасте 21 года усиление болей в плечевых, коленных, голеностопных суставах, пояснице, снижение силы в руках, появилась осиплость голоса, которая постепенно нарастала. При амбулаторном обследовании весной 2016 г. обнаружены повышенная экскреция дерматансульфата с мочой, снижение активности арилсульфатазы В до 0,01 нМ/мг/ч (в норме 42,80-129,80) и мутация *Ser65Phe* гена *ARSB*.

При поступлении рост – 138 см, масса тела – 33 кг, ИМТ – 17,3 кг/м². Плоское лицо, отеки веки, запавшая переносица, широкий нос, полные губы, микрогения, жесткие волосы. Короткая шея. Деформация грудной клетки. Тугоподвижность суставов. АД 100/60 мм рт. ст. Печень и селезенка не увеличены.

Рентгенография кистей рук: склероз и выраженное сужение суставных щелей и межфаланговых суставов, расширение эпифизов фаланг пальцев и укорочение III пястной кости слева. Рентгенография пояснично-крестцового отдела позвоночника: левосторонний сколиоз с ротацией тел позвонков по оси, тела позвонков деформированы, склероз замыкательных пластинок, сниженные высоты межпозвоночного диска Th12 – L1. Рентгенография коленных суставов: неравномерное сужение суставных щелей в медиальных отделах с двух сторон, субхондральный склероз суставных поверхностей большеберцовых костей, межмышечковые возвышения сглажены с двух сторон, сужение суставной щели между надколенником и площадкой бедренной кости справа, саблевидная деформация большеберцовых костей. Эхокардиография: стеноз аортального ответа и недостаточность аортального клапана 2 степени, стеноз митрального отверстия и недостаточность митрального клапана 3 степени, дилатация левого предсердия. КТ: поражение гортани и шейного отдела трахеи в рамках основного заболевания со стенозом надскладочного отдела гортани. Консультация невролога: тетрапарез в проксимальных (2 балла) и дистальных (4 балла) отделах рук и ног, диффузная гипотрофия мышц. Консультация нейрохирурга: рекомендовано декомпрессионное хирургическое лечение.

Обсуждение

Первыми симптомами МПС VI были задержка роста, изменения внешнего вида и поражение опорно-двигательного аппарата. При этом у всех пациентов был сохранен нормальный интеллект. Низкий рост, который даже при медленном развитии заболевания обычно не превышает 140-150 см, отмечается практически у всех пациентов с МПС VI. У обследованных нами больных в возрасте 20-33 лет он составлял 132-153 см. В крупном исследовании, в которое был включен 121 пациент с МПС VI из 15 стран, было 15 больных в возрасте 19-24 лет и 14 – в возрасте 25-56 лет [6]. Средний рост в этих двух группах равнялся $142,7 \pm 20,1$ и $157,0 \pm 8,5$ см, соответственно. Таким образом, у некоторых взрослых пациентов рост может достигать даже практически нормальных значений.

МПС VI относят к заболеваниям с Гурлер-подобным фенотипом. При осмотре больных помимо низкого роста обращали на себя внимание непропорциональное строение скелета (короткие туловище и шея, длинные конечности), грубые черты лица, толстые губы, гипертрофия десен, макроцефалия, увеличение языка, запавшее переносье, увеличение расстояния между глазами (гипертелоризм) и гирсутизм. Характерны также пупочные и паховые грыжи, растяжение живота вследствие увеличения печени и селезенки.

У всех больных наблюдалось тяжелое поражение опорно-двигательного аппарата (множественный дистоз): тугоподвижность и контрактуры суставов (невозможность поднять руки выше плеч), деформация кистей (“когтистая лапа”) и позвоночника (кифоз,

сколиоз), воронкообразная грудная клетка. Часто отмечаются недоразвитие таза, дисплазия головок бедренных костей и вальгусное положение шейки бедренной кости. При рентгенографии определяются утолщение костей и неоднородная оссификация эпифизов суставов кистей, плечевых и локтевых суставов. Малоподвижность и небольшие размеры грудной клетки, кифоз, сколиоз и поясничный лордоз, а также увеличение живота могут привести к развитию рестриктивной дыхательной недостаточности [7]. Причиной нарушения функции дыхания может быть также обструкция глотки и верхних дыхательных путей, связанная с увеличением языка и миндалин, сужением гортани и трахеи, утолщением надгортанника и голосовых связок в результате отложения гликозаминогликанов в слизистой оболочке [8]. У некоторых пациентов развивается трахеобронхомаляция (слабость стенок трахеи и бронхов), которая может привести к острой обструкции или коллапсу дыхательных путей. У всех обследованных больных отмечалось значительное снижение ЖЕЛ. Четыре пациента жаловались из затрудненное свистящее дыхание и осиплость голоса, а при компьютерной томографии было выявлено сужение верхних дыхательных путей.

У 4 из 5 пациентов одной из ведущих жалоб была выраженная слабость в нижних и верхних конечностях, а при осмотре определялись тетрапарез в проксимальных и дистальных отделах рук и ног и диффузная гипотрофия мышц. Эти изменения были связаны со сдавлением спинного мозга (компрессионная миелопатия) на уровне шейного отдела позвоночника, наличие которого было подтверждено при МРТ. Рекомендована хирургическая декомпрессия спинного мозга. G. Solanki и соавт. проанализировали результаты МРТ шейного отдела позвоночника у 134 больных МПС VI, включенных в регистр Clinical Surveillance Program (CSP) [9]. Средний возраст их составлял 15,1 лет, но варьировался в широких пределах (от 0,80 до 65,0 лет). Компрессия шейного отдела спинного мозга была выявлена у 101 (75,4%) пациентов, в том числе у большинства больных в возрасте старше 20 лет (31/33, 93,9%). Хирургическая декомпрессия была выполнена 58 пациентам. Средний возраст на момент первого хирургического вмешательства составил 13,1 лет. Послеоперационные осложнения наблюдались у 3 пациентов. При проведении оперативного вмешательства следует учитывать, что увеличение языка, гипертрофия миндалин, короткая шея, нестабильность атлантоаксиального сустава могут затруднить интубацию у больных МПС VI. Интубация в таких случаях должна проводиться с использованием фиброскопа. При МПС VI развивается также синдром запястного канала, проявляющийся стойкой болью и онемением пальцев кисти в результате сдавления срединного нерва между костями и сухожилиями мышц запястья.

У пациентов с МПС VI часто наблюдается прогрессирующее поражение клапанов сердца (недостаточность и реже стеноз), которое было выявлено у всех наших

больных [10,11]. По данным обследования 28 больных МПС VI, частота поражения митрального клапана составила 96%, трикуспидального – 71% и аортального – 43% [12]. В связи с этим всем больным следует регулярно проводить эхокардиографию. Могут наблюдаться также нарушения ритма и проводимости, однако тяжелое поражение миокарда нехарактерно для этого заболевания.

У большинства больных МПС VI (до 95%) развивается помутнение роговицы, а примерно у половины – глаукома [13]. Причинами повышения внутриглазного давления могут быть сужение угла передней камеры иридоцилиарными кистами (закрытоугольная глаукома) или отложение гликозаминогликанов (ГАГ) в трабекулярных клетках и блокада реабсорбции внутриглазной жидкости (открытоугольная глаукома). Часто отмечаются изменения зрительного нерва, которые могут быть следствием накопления ГАГ в ганглионарных клетках, сдавления нерва утолщенной твердой мозговой оболочкой или повышенного внутриглазного давления. Ретинопатия встречается редко. У 1 из 5 обследованных больных поражение органа зрения послужило причиной слепоты.

Заподозрить диагноз МПС VI у наших пациентов позволяли характерные изменения внешнего вида, задержка роста и тугоподвижность суставов, которая была одним из первых проявлений заболевания. К 20 годам у всех больных определялись и другие типичные проявления МПС VI, которые значительно ограничивали их функциональную активность и трудоспособность. Диагноз во всех случаях подтверждался снижением активности арилсульфатазы В, а у 2 – результатами молекулярно-генетического исследования. В настоящее время описано более 160 мутаций гена *ARSB*, в том числе миссенс и нонсенс мутации, делеции, инсерции, мутации сайтов сплайсинга [14]. В России чаще всего встречалась мутация *p.R152W* [15].

Для патогенетической терапии МПС VI применяют рекомбинантную форму арилсульфатазы В. Эффективность и безопасность галсульфаза установлены в рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом, 24-недельном исследовании 3 фазы, в которое были включены 39 больных МПС VI [16]. Эффективность препарата оценивали на основании изменений толерантности к физической нагрузке и экскреции ГАГ с мочой. Лечение галсульфазой по сравнению с плацебо привело к значительному увеличению пройденной за 12 минут дистанции ($p=0,025$) и скорости подъема по лестнице ($p=0,053$) и достоверному снижению экскреции ГАГ с мочой ($p<0,001$).

Опубликованы результаты длительной терапии галсульфазой (97-260 недель) у 56 пациентов с МПС VI, которые принимали участие в трех клинических исследованиях [17]. Хотя средний возраст этих пациентов составлял 12 лет, он достигал 29 лет. Исходная экскреция ГАГ достоверно снизилась после начала лечения галсульфазой, а достигнутый эффект сохранялся в отдаленном периоде. Через 96-240 недель средняя степень

снижения экскреции ГАГ составляла от 71% до 79%. У подавляющего большинства пациентов (84-89%) наблюдалось стойкое увеличение толерантности к физической нагрузке, которую оценивали на основании пройденной за 6 или 12 минут дистанции и скорости подъема по лестнице. Например, у пациентов, принимавших участие в исследовании 2 фазы, пройденная за 12 минут дистанция через 96 недель увеличилась в среднем на 246 ± 163 м, а через 144 недель – на 255 ± 191 м ($p=0,004$). В исследовании 3 фазы через 96 недель этот показатель увеличился на 183 ± 26 м ($p<0,001$), а у пациентов, которые первоначально получали плацебо, а затем были переведены на галсульфазу, – на 117 ± 25 м. Объем форсированного выдоха за 1 с ($ОФВ_1$) и форсированная жизненная емкость легких ($ФЖЕЛ$) существенно не изменились в течение первых 24 недель лечения, однако после 96 недель они увеличились на 11% и 17% по сравнению с исходными, соответственно [18]. Переносимость ферментозаместительной терапии была хорошей. Доля завершенных инфузий галсульфаза составила 98%. Лечение было прекращено только у 3 пациентов (один из группы плацебо). Нежелательные явления отмечались у всех пациентов, однако они чаще всего были легкими или умеренно выраженными и не связанными с исследуемым препаратом.

R. Giugliani и соавт. проанализировали результаты 10-летнего наблюдения у 117 пациентов с МПС VI, которые были первоначально обследованы в 2001-2002 гг. [19]. У 55 больных оценивали эффективность ферментозаместительной терапии галсульфазой, длительность которой составила в среднем $6,8\pm 2,2$ года. Через 10 лет экскреция ГАГ с мочой снизилась в среднем на 87,9% и была ниже 100 мкг/мг креатинина у всех больных, в том числе у 33 пациентов, у которых исходно она превышала 200 мкг/мг креатинина. Средний рост увеличился со $117,2\pm 25,1$ до $129,9\pm 1,4$ см, в том числе на $20,4\pm 12,4$ и $16,8\pm 6,3$ см у пациентов, которые начали лечение в возрасте 4-7 лет и 8-12 лет, соответственно. У пациентов, которые завершили 6-минутную пробу, пройденная дистанция увеличилась на $65,7\pm 100,6$ м. Более выраженное увеличение толерантности к физической нагрузке было отмечено у пациентов с исходно низкой экскрецией ГАГ с мочой (<100 мкг/мг креатинина). $ФЖЕЛ$ и $ОФВ_1$ увеличились на 29% и 18%, соответственно, в течение 10 лет. Наиболее выраженное увеличение обоих показателей (на 68% и 55%, соответственно) отмечалось у пациентов, которые начали лечение в возрасте до 13 лет. У пациентов, начавших ферментозаместительную терапию в возрасте 13 лет и старше, $ФЖЕЛ$ увеличилась на 12,8%, в то время как $ОФВ_1$ существенно не изменился.

Выживаемость анализировали у 117 из 121 пациента, включенного в первичное исследование; 103 из них получили галсульфазу. Во время периода наблюдения умерли 24 пациента. У больных, получавших и не получавших ферментозаместительную терапию, смертность составила 16,5% (17/103) и 50% (7/14), соответственно. С помощью метода Каплана-Мейера было показано,

что лечение галсульфазой приводит к значительному увеличению выживаемости больных МПС VI. Сходные данные были получены с помощью модели пропорционального риска Кокса. Таким образом, результаты исследования показали, что длительная терапия галсульфазой не только улучшает рост, толерантность к физической нагрузке и показатели функции легких, но и увеличивает выживаемость больных МПС VI.

Следует ли начинать ферментозаместительную терапию, если диагноз МПС VI установлен поздно, когда у пациента определяются необратимые изменения со стороны различных органов и тканей? Польза лечения галсульфазой у взрослых специально не изучалась, а в регистрационные исследования этого препарата включали детей с МПС VI. Это было связано с тем, что до появления ферментозаместительной терапии большинство таких больных умирали в детском возрасте, поэтому включить достаточное число взрослых пациентов в клиническое исследование не представлялось возможным. Однако все мукополисахаридозы характеризуются прогрессирующим течением. Соответственно, даже если несмотря на отсутствие ферментозаместительной терапии пациент доживает до зрелого возраста, это не указывает на благоприятный прогноз. Заболевание продолжает прогрессировать и неизбежно приводит к инвалидизации и смерти пациентов в молодом возрасте, что подтверждают и наши наблюдения (у всех обследованных больных в возрасте от 20 до 33 лет имелись признаки поражения различных органов и тканей, которое значительно ограничивало их функциональную активность). Следует отметить, что в опубликованных работах возраст некоторых пациентов, получавших ферментозаместительную терапию, достигал 56 лет [19]. А.С. Писарюк и соавт. наблюдали 19-летнюю пациентку с МПС VI, у которой на фоне терапии галсульфазой через 24 месяца экскреция гликозаминогликанов достигла нормального уровня, уменьшились размеры печени и селезенки. Рост увеличился на 7 см, масса тела – на 5 кг, наблюдалось улучшение подвижности суставов, увеличилась толерантность к физической нагрузке, улучшились показатели суточного мониторирования АД, полисомнографии, прекратились головные боли и головокружение [20].

Заключение

Заподозрить МПС VI у ребенка и подростка с тяжелой формой заболевания обычно несложно благодаря наличию характерных внешних признаков (карликовый рост, типичный дисморфизм лица, непропорциональное строение скелета и др.). Однако при медленном прогрессировании МПС VI подобные симптомы менее выражены, что затрудняет диагностику заболевания. Наши наблюдения показывают, что в части случаев диагноз МПС VI может быть установлен и в возрасте старше 20 лет. Поздняя диагностика в значительной степени связана с низкой информированностью врачей

о мукополисахаридозах. Пациенты с МПС VI нуждаются в заместительной терапии галсульфазой, которая вызывает снижение или нормализацию экскреции ГАГ с мочой и оказывает благоприятное влияние на некоторые проявления заболевания. Лечение следует начинать как можно раньше, чтобы избежать развития необратимого поражения внутренних органов и тканей. Однако возраст пациента не может служить основанием для отказа от ферментозаместительной терапии, так как без лечения заболевание неуклонно прогрессирует и приводит к инвалидизирующим осложнениям и смерти.

1. Моисеев С.В., Фомин В.В. Ферментозаместительная терапия лизосомных болезней накопления. *Клин фармакол тер* 2016;25(1):5-7.
2. Моисеев С.В., Новиков П.И., Мешков А.Д., Фомин В.В. Мукополисахаридоз VI типа (синдром Марото-Лами). *Клин фармакол тер* 2016;25(1):85-90.
3. Lijtens T, Baker EG, Beckmann K, et al. Chromosomal localization of ARSB, the gene for human N-acetylgalactosamine-4-sulphatase. *Hum Genet* 1989;82:67-8.
4. Valayannopoulos V, Nicely H, Harmatz P, Turbeville S. Mucopolysaccharidosis VI. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:5.
5. Новиков П.В., Семьячина А.Н., Воинова В.Ю., Захарова Е.Ю., Воскобоева Е.Ю. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению мукополисахаридоза VI типа. 2013.
6. Swiedler SJ, 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;134A:144-50.
7. Semenza GL, Pyeritz RE: Respiratory complications of mucopolysaccharide storage disorders. *Medicine (Baltimore)* 1988; 67:209-19.
8. Shih SL, Lee YJ, Lin SP, Sheu CY, Blickman JG: Airway changes in children with mucopolysaccharidoses 6. *Acta Radiol* 2002;43:20-43.
9. Solanki GA, Sun PP, Martin KW, et al. Cervical cord compression in mucopolysaccharidosis VI (MPS VI): Findings from the MPS VI Clinical Surveillance Program (CSP). *Mol Genet Metab* 2016;118(4):310-8.
10. Wippermann CF, Beck M, Schranz D, et al. Mitral and aortic regurgitation in 84 patients with mucopolysaccharidoses. *Eur J Pediatr* 1995;154:98-101.
11. Chen MR, Lin SP, Hwang HK, Yu CH. Cardiovascular changes in mucopolysaccharidoses in Taiwan. *Acta Cardiol* 2005;60:51-3.
12. Azevedo AC, Schwartz IV, Kalakun L, et al. Clinical and biochemical study of 28 patients with mucopolysaccharidosis type VI. *Clin Genet* 2004;66:208-13.
13. Ashworth JL, Biswas S, Wraith E, Lloyd IC. Mucopolysaccharidoses and the eye. *Surv Ophthalmol* 2006;51:1-17.
14. The Human Gene Mutation Database. Available from: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>. Accessed September 20, 2015.
15. Jurecka A, Zakharova E, Cimbalistiene L, et al. Mucopolysaccharidosis type VI in Russia, Kazakhstan, and Central and Eastern Europe. *Pediatr Int* 2014;56:520-5.
16. Harmatz P, Giugliani R, Schwartz I, et al; MPS VI Phase 3 Study Group. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase (recombinant human arylsulfatase B or rHASB) and follow-on, open-label extension study. *J Pediatr* 2006;148(4):533-9.
17. Harmatz P, Giugliani R, Schwartz IV, et al. Long-term follow-up of endurance and safety outcomes during enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: Final results of three clinical studies of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. *Mol Genet Metab* 2008;94(4): 469-75.
18. Harmatz P, Yu ZF, Giugliani R, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: evaluation of long-term pulmonary function in patients treated with recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. *J Inheret Metab Dis* 2010;33(1):51-60.
19. Giugliani R, Lampe C, Guffon N, et al. Natural history and galsulfase treatment in mucopolysaccharidosis VI (MPS VI, Maroteaux-Lamy syndrome) — 10 year follow-up of patients who previously participated in an MPS VI survey study. *Am J Med Genet* 2014;164(8):1953-64.
20. Писарюк А.С., Лазарев П.В., Лобжанидзе Т.В., Шаваров А.А. Мукополисахаридоз VI типа: множественные висцеральные поражения и лечение Наглазимом. *Клин фармакол тер* 2014;23(3):76-81.

Mucopolysaccharidosis type VI in adult patients

S.V. Moiseev, P.I. Novikov, A.D. Meshkov, V.V. Fomin

Mucopolysaccharidosis type VI (MPS VI) is a rare autosomal recessive lysosomal storage disorder determined by mutations in the arylsulfatase B gene (*ARSB*). Pathogenic mutations of this gene result in reduced or absent activity of the