



ЛИЗОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ НАКОПЛЕНИЯ: МУКОПОЛИСАХАРИДОЗЫ I И II ТИПОВ

© В.Н. Горбунова¹, Н.В. Бучинская²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия;

² Санкт-Петербургское государственное казенное учреждение здравоохранения «Диагностический центр (медико-генетический)», Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Горбунова В.Н., Бучинская Н.В. Лизосомные болезни накопления: мукополисахаридозы I и II типов // Педиатр. – 2021. – Т. 12. – № 3. – С. 69–83. <https://doi.org/10.17816/PED12369-83>

Поступила: 15.04.2021

Одобрена: 18.05.2021

Принята к печати: 23.06.2021

Мукополисахаридозы (МПС) – это генетически гетерогенная группа редких моногенных болезней обмена, связанных с наследственной недостаточностью лизосомных ферментов, участвующих в катаболизме гликозаминогликанов, или мукополисахаридов. Патогенез МПС обусловлен накоплением в лизосомах нерасщепленных гликозаминогликанов, представляющих угрозу для клеток. Для всех МПС характерна полисистемность поражения, одновременное вовлечение в патологический процесс многих органов и тканей, прежде всего, соединительной, костной и хрящевой. В данном обзоре представлены эпидемиология, клиническая, биохимическая и молекулярно-генетическая характеристика МПС типов I и II, обусловленных присутствием рецессивных мутаций в генах альфа-L-идуронидазы и идуронат-2-сульфатазы соответственно, и накоплением дерматан- и гепарансульфата. Для каждого из этих заболеваний характерен клинический полиморфизм, особенно выраженный при МПС I типа, который чаще проявляется в тяжелой форме синдрома Гурлера, но может протекать и в более легкой форме синдрома Шейе. В настоящее время в мире наблюдается повышенный интерес к МПС в связи с идентификацией спектра и частот мутаций в генах *IDUA* и *IDS* в различных популяциях, в том числе и в России, и практической доступностью методов индивидуальной молекулярной диагностики. Дано описание существующих экспериментальных моделей, их роли в изучении биохимических основ патогенеза этих тяжелых наследственных заболеваний и разработке различных терапевтических подходов. В первую очередь обсуждается возможность ранней диагностики МПС типов I и II на базе неонатального скрининга с целью повышения эффективности их профилактики и лечения, во вторую – преимущества и недостатки основных подходов к терапии этих тяжелых заболеваний, таких как трансплантация костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, ферментная заместительная и субстрат-редуцирующая терапия. Представлен клинический пример комбинированной терапии тяжелой формы мукополисахаридоза типа I – синдрома Гурлера.

Ключевые слова: обзор; лизосомные болезни накопления; мукополисахаридозы.

LYSOSOMAL STORAGE DISEASES: MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE I AND II

© V.N. Gorbunova¹, N.V. Buchinskaia²

¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia;

² St. Petersburg State Medical Diagnostic Center (Genetic Medical Center), Saint Petersburg, Russia

For citation: Gorbunova VN, Buchinskaia NV. Lysosomal storage diseases: mucopolysaccharidosis type I and II. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(3):69-83. <https://doi.org/10.17816/PED12369-83>

Received: 15.04.2021

Revised: 18.05.2021

Accepted: 23.06.2021

Mucopolysaccharidosis (MPS) are a genetically heterogeneous group of rare monogenic metabolic diseases associated with hereditary insufficiency of lysosomal enzymes involved in the catabolism of glycosaminoglycans, or mucopolysaccharides. The pathogenesis of MPS is due to the accumulation of non-cleaved glycosaminoglycans in lysosomes, which can destroy cells. All MPS are characterized by a polysystemic manifestation, the simultaneous involvement of many organs and tissues in the pathological process, first of all, connective tissues, bones and cartilaginous.

This review presents the epidemiology, clinical, biochemical, and molecular genetic characteristics of MPS types I and II, caused by the recessive mutations in the alpha-L-iduronidase and iduronate-2-sulfatase genes, respectively, and by the accumulation of dermatan and heparan sulfate. Each of these diseases is characterized by clinical polymorphism, especially observed in MPS I, which often manifests in a severe form of Hurler syndrome, but can also occur in a milder form of Scheie syndrome. Currently, there is an increased interest in MPS in the world due to the identification of the spectrum and frequencies of mutations in the *IDUA* and *IDS* genes in various populations, including in Russia, and the practical availability of methods for individual molecular diagnostics. The description of the existing experimental models, their role in the study of the biochemical basis of the pathogenesis of these severe hereditary diseases and the development of various therapeutic approaches are given. Discusses the possibility of early diagnosis of MPS I and II types based on neonatal screening in order to increase the effectiveness of their prevention and treatment, as well as the advantages and disadvantages of the main approaches to the treatment of these serious diseases, such as hematopoietic stem cell transplantation, enzyme replacement and substrate-reducing therapy. A clinical example of a combination therapy for a severe form of mucopolysaccharidosis type I – Hurler syndrome is presented

Keywords: review; lysosomal storage disorders; mucopolysaccharidosis.

В данной и последующих статьях, объединенных общей темой лизосомных болезней накопления (ЛБН), по единой схеме представлена информация о заболеваниях, входящих в различные классы ЛБН. Эта схема включает следующую рубрикацию: клиника и эпидемиология; биохимические основы патогенеза; картирование и идентификация мутантного гена; спектры и частоты мутаций; экспериментальные модели; лабораторная диагностика и лечение.

Данный обзор посвящен наиболее частым мукополисахаридам (МПС) типов I и II [10]. К МПС I относятся аллельные синдромы Гурлера, Шейе и Гурлера–Шейе. Они обусловлены присутствием аутосомно-рецессивных мутаций в гене *IDUA* альфа-L-идуронидазы. МПС II, или синдром Хантера [24], наследуется по X-сцепленному рецессивному типу, и его причиной являются мутации в гене *IDS* идуронат-2-сульфатазы. Альфа-L-идуронидаза и идуронат-2-сульфатаза — это лизосомные ферменты, участвующие в деградации гликозаминогликанов (ГАГ).

МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ I ТИПА, СИНДРОМЫ ГУРЛЕРА, ШЕЙЕ, ГУРЛЕРА–ШЕЙЕ

Клиника и эпидемиология

Синдром Гурлера — это самая частая и тяжелая форма МПС I [13]. При рождении больные дети выглядят нормально, однако в дальнейшем у них появляются симптомы, характерные для МПС, и первыми клиническими проявлениями заболевания часто являются грыжи и гепатоспленомегалия. В среднем, болезнь диагностируется в возрасте от 9 мес. до полутора лет.

Для всех типов МПС I характерен гурлероподобный фенотип — грубые гротескные черты лица, или «гарголизм», высокий лоб, широкие брови, синофронтальный гребень, гипертелоризм, короткий нос с западающей переносицей, толстые губы, макроглоссия, низкое расположение ушных раковин, короткая шея (рис. 1). Со стороны костной системы — множественный дизостоз, который включает в себя изменения: черепа (макроцефалия, часто в сочетании с гидроцефалией, утолщение костей свода черепа), туловища (широкие ключицы, короткие и широкие ребра,



Рис. 1. Монозиготные близнецы с синдромом Гурлера
Fig. 1. Monozygotic twins with Hurler syndrome

расположенные горизонтально), позвоночника (гипоплазия зуба С2, дисплазия позвонков грудно-поясничного отдела с формированием кифоза, при тяжелых формах кифоз возникает в возрасте 6–8 мес., когда ребенок начинает сидеть), конечностей (короткие и широкие диафизы трубчатых костей, диспластичные метафизы, уплощенные эпифизы), кистей рук (пулевидные фаланги), таза (закругленные крылья подвздошных костей, скошенные крыши вертлужных впадин, *coxa valga*, дисплазия головок бедренных костей) и нижних конечностей (*genu valgum*), тугоподвижность суставов. В возрасте около двух лет происходит остановка роста, рост больных обычно не превышает 110 см. Часто наблюдаются сопутствующие поражения сердечно-сосудистой системы в виде гипертрофической кардиомиопатии и миксоматозной дегенерации клапанов. В связи с отложениями ГАГ в межпредсердной и межжелудочковой перегородках возможны нарушения ритма сердца. Больные подвержены частым отитам и респираторным инфекциям из-за сужения верхних и нижних дыхательных путей вследствие утолщения слизистых оболочек, накопления густого, вязкого секрета, гипертрофии лимфоэпителиального глоточного кольца. Частой жалобой родителей являются ночные апноэ. Со стороны органа зрения — помутнение роговицы, а в дальнейшем глаукома. Большинство детей испытывают затруднения в речи из-за регресса развития, хронической тугоухости и увеличенного языка, голос хриплый. Для детей с синдромом Гурлера характерна задержка психомоторного развития на первом году жизни, но в первые 1–1,5 года развитие имеет прогрессивный характер. В дальнейшем при отсутствии терапии у ребенка происходит постепенный регресс приобретенных навыков [1, 2, 5].

Смерть может наступить в возрасте от 1 года до 12 лет от обструкции дыхательных путей, респираторных инфекций, сердечной недостаточности.

Синдром Шейе, который ранее относили к МПС V [51], — самая мягкая формой МПС I [13]. Диагноз выставляется достаточно поздно, в большинстве случаев между 10 и 20 годами. Типичный фенотип формируется обычно после 5-летнего возраста [53]. При сохранении многих внешних проявлений синдрома Гурлера интеллектуальные расстройства, как правило, отсутствуют или слабо выражены. Характерны тугоподвижность суставов, помутнение роговицы, поражение митрального и аортального клапанов, часто развивается карпальный туннельный синдром в виде онемения, покалывания, слабости пальцев рук. Прогноз для жизни благоприятный. В среднем возрасте возможна инвалидизация пациентов в связи с прогресси-

рующим поражением суставов (тугоподвижность, развитие контрактур, дегенеративные и деструктивные изменения суставов), снижением остроты зрения (помутнение роговицы), кардиохирургическими операциями [9].

Синдром Гурлера–Шейе по тяжести течения занимает промежуточное положение [13]. Основные клинические проявления — нанизм, помутнение роговицы, тугоподвижность суставов, пупочная и паховые грыжи, повторное возникновение грыж после грыжесечения, множественный скелетный дизостоз, гепатоспленомегалия и умеренная олигофрения (снижение интеллекта происходит не у всех пациентов). Развернутая фенотипическая картина заболевания формируется в возрасте от 3 до 8 лет. Прогноз для жизни удовлетворительный [9, 53].

Описаны редкие случаи «псевдодефицитного» состояния, при котором активность альфа-L-идуронидазы снижена, а метаболизм ГАГ сохраняется в пределах нормы. При этом клинических проявлений МПС I у носителей «псевдодефицитных» аллелей гена *IDUA* не наблюдается [72].

Частота МПС I — 1 : 100 000 новорожденных. Взрослые формы встречаются реже — 1 : 500 000 новорожденных [10].

Биохимические основы патогенеза

С использованием моноклональных антител проведена иммунопреципитация альфа-L-идуронидазы из печени человека, исследованы биохимические и каталитические свойства фермента, основная функция которого состоит в отщеплении терминальных остатков альфа-L-идуроновой кислоты от двух ГАГ — дерматансульфата и гепарансульфата [31]. При недостаточности каталитической активности альфа-L-идуронидазы у больных МПС I эти ГАГ в токсических концентрациях накапливаются в лизосомах всех клеток мезенхимного происхождения, что и объясняет высоко плеiotропный фенотип заболевания. Тяжесть течения различных форм МПС I непосредственно зависит от остаточной активности фермента, которая практически полностью отсутствует при синдроме Гурлера и может достигать 5–7 % по сравнению с нормой при взрослых формах заболевания.

Картирование и идентификация гена *IDUA*

Методом соматической гибридизации было показано, что ген альфа-L-идуронидазы (*IDUA*) расположен в области 4p16.3, что в дальнейшем было подтверждено методом гибридизации *in situ* [60]. Ген *IDUA* состоит из 14 экзонов, распределенных на площади в 19 кб геномной ДНК, причем 13 кб занимает огромный второй интрон этого гена [60, 61].

Ген *IDUA* экспрессируется во многих тканях, включая фибробласты, печень, почки и плаценту, с образованием тканеспецифических изоформ фермента за счет альтернативного сплайсинга.

Мутации в гене *IDUA*

Спектры мутаций в гене альфа-L-идуронидазы у больных синдромами Гурлера и Шейе существенно различаются. В первом случае чаще всего идентифицируют нонсенс-мутации, две из которых — W402X и Q70X — являются мажорными [12, 59, 61, 62]. Они найдены во всех европейских странах и вместе составляют более половины всех известных мутантных аллелей гена *IDUA*. Однако их частоты могут значительно варьировать, составляя на Севере Европы 37 и 35 %, а в Италии — 11 и 13 % соответственно [25, 41]. При этом в Нидерландах и Германии мутация W402X встречается примерно в 2,5 раза чаще по сравнению с мутацией Q70X (48 и 19 %), а в Скандинавских странах наоборот, эти частоты равны 17 и 62 %. В США частоты мутаций W402X и Q70X в гене *IDUA* у больных МПС I составляют 39 и 30 % [48]. В России соотношение этих частот ближе к тому, которое наблюдается в Скандинавских странах, — 4 и 44 % соответственно [12, 13].

Наряду с нонсенс-мутациями у больных синдромом Гурлера найдены также делеции со сдвигом рамки считывания и гораздо реже миссенс-мутации. Однако частота одной из тяжелых миссенс-мутаций — P533R — достигает 3 %. В гомозиготном состоянии каждая из этих трех мажорных мутаций — W402X, Q70X и P533R — встречается у пациентов с самыми тяжелыми клиническими формами заболевания. При этом активность альфа-L-идуронидазы практически полностью отсутствует. Тяжелые мутации, сопровождающиеся преждевременной терминацией трансляции, в компаунде с мутациями других типов могут присутствовать у больных любыми формами МПС I и даже обнаруживаться при «псевдодефицитных» состояниях [67, 71]. Так, например, в одной семье у сестры больного МПС I, у которой не было клинических проявлений заболевания, найдена гетероаллельная комбинация мажорной нонсенс-мутации W402X и миссенс-мутации A300T [18].

При синдромах Шейе и Гурлер–Шейе частыми являются миссенс-мутации. Однако первая специфическая мутация, идентифицированная у пациента с типичной клиникой синдрома Шейе, — G-T-транзиция в интроне 5 гена *IDUA*, создающая дополнительный сайт сплайсинга, в результате чего происходит инсерция дополнительных пяти нуклеотидов в специфическую мРНК [52, 62]. Подобное нарушение

совместимо с образованием небольшого числа функционально активных мРНК, при этом полного блока синтеза альфа-L-идуронидазы не происходит. Поэтому даже в компаунде с мутациями нонсенс-типа этот дефект сплайсинга реализуется в виде синдрома Шейе. Кроме этого мутантного аллеля у пациентов с синдромом Шейе идентифицировано несколько миссенс-мутаций в гене *IDUA*. Таким образом, синдромы Гурлера и Шейе представляют собой классический пример фенотипического полиморфизма, обусловленного существованием аллельных серий [49].

У больных в Японии мажорные европейские нонсенс-мутации не найдены, но частыми являются две другие мутации в гене *IDUA* — инсерция 5 нуклеотидов 704ins5 и миссенс-мутация R89Q. Они встречаются с частотами 18 и 24 % соответственно [78]. Мутация 704ins5 неоднократно была найдена также у больных МПС I корейского происхождения [48]. Гомозиготы по 704ins5 обнаруживаются у больных синдромом Гурлера, а мутация R89Q чаще выявляется у больных синдромом Шейе.

Экспериментальные модели

Описаны наследственные болезни кошек и собак, сходные по клиническим и биохимическим проявлениям с МПС I [64, 65]. Гомологичный ген альфа-L-идуронидазы собак клонирован, и проведена молекулярная идентификация дефекта в этом гене, приводящего к недостаточности фермента у мутантных животных.

Путем направленного разрушения гена *Idua* мышцы сконструирована трансгенная «нокаут»-линия *Idua*^{-/-}, моделирующая синдром Гурлера [29]. У (*Idua*^{-/-})-мутантов отсутствует активность альфа-L-идуронидазы и повышены уровни ГАГ в моче. Начиная с 4 недели, у таких животных отмечаются радиографические признаки дизостоза, которые становятся очевидными к 15 неделе. Прогрессирующие лизосомные накопления сначала появляются в ретикулоэндотелиальных клетках, к 8 неделе — в гепатоцитах, хондроцитах, нейронах и тубулярных клетках печени, а в дальнейшем во всех исследованных клетках. В мозжечке мутантных животных наблюдается прогрессирующая потеря нейронов, в тканях мозга повышены уровни GM2- и GM3-ганглиозидов.

Все эти модели широко используются не только для изучения биохимических основ патогенеза МПС I, но и для разработки специфических методов лечения при данном состоянии, таких как трансплантация костного мозга (ТКМ), иммуносупрессирующая терапия, а также ферментная заместительная терапия (ФЗТ) и генотерапия [27, 34, 45, 46, 79].

Лабораторная диагностика и лечение

Диагностика МПС I основана на совокупности данных клинического обследования больного, биохимического и молекулярно-генетического анализа. Одним из наиболее ранних диагностических признаков МПС I считается повышенная экскреция с мочой ГАГ и, прежде всего, дерматансульфата и гепарансульфата. Для подтверждения диагноза и определения клинической формы МПС I проводится анализ ферментативной активности альфа-L-идуридазы в крови и молекулярная диагностика мажорных (W402X, Q70X, P533R, G-T транзигция в интроне 5) и других мутаций в гене *IDUA*.

Разрабатываются разные подходы к лечению пациентов с МПС I [11, 16]. Одним из первых апробированных методов является ТКМ от здоровых HLA-совместимых доноров. Опубликованы результаты подобного лечения 54 детей больных МПС I, проведенного в рамках совместного исследования болезней накопления [55]. Для лучшей совместимости пересаженных тканей все пациенты получали высокие дозы химиотерапии с последующим облучением или без такового. Выживаемость в течение 5 лет после проведенной процедуры составила 64 %, причем она оказалась выше в том случае, когда донорами были генотипически идентичные по HLA-системе сибсы по сравнению с гаплоидентичными донорами. Индекс умственного развития (MDI) детей после лечения, в среднем, составил 78, если ТКМ проводили до 2-летнего возраста (1-я группа), и 63, если ТКМ проводили позднее (2-я группа). У 64 % выживших детей 1-й группы и только у 25 % детей 2-й группы общее развитие было близко к нормальному или немного замедленно. Таким образом, аллогенная ТКМ, проведенная до 2-летнего возраста, может замедлить или даже предотвратить развитие наиболее тяжелых клинических проявлений синдрома Гурлера. Однако такая процедура доступна далеко не всем больным детям, прежде всего, из-за трудности нахождения совместимых доноров.

Альтернативными технологиями могут быть переливание пуповинной крови от неродственных больных [32, 66] или трансплантация гемопоэтических стволовых клеток [42, 70]. Показано, что эти процедуры, проведенные до 2 лет, способны увеличить продолжительность жизни больного, но их успешность в плане предупреждения развития неврологических аномалий существенно зависит от возраста ребенка [50, 56, 58, 68]. После проведения подобных трансплантаций пациентам в возрасте менее 9 мес. их когнитивное развитие и адаптивное поведение сохраняются в пределах нормы. Однако в этом возрасте редко диагности-

руется МПС I. Союзом педиатров России разработаны рекомендации для раннего выявления больных МПС I [14]. В некоторых странах проводится неонатальный скрининг МПС I [30, 54], основанный на определении содержания ГАГ и альфа-L-идуридазы в высушенных пятнах крови новорожденных [47, 57].

Во всем мире большие усилия направлены на разработку методов генотерапии МПС I. Сконструированы и апробированы в системах *in vitro* и на экспериментальных моделях различные рекомбинантные векторы для направленного переноса нормального гена *IDUA* человека в мутантные клетки с недостаточностью альфа-L-идуридазы [35, 38]. В ряде случаев проведены клинические испытания методов генотерапии, которые следует признать успешными, так как при этом происходит коррекция многих патологических показателей [45]. Однако улучшения наблюдаются не у всех больных. Кроме того, методы генотерапии не способны пока полностью предотвратить развитие тяжелых инвалидизирующих проявлений МПС.

Более успешной оказалась ФЗТ МПС I, способная улучшить в том числе многие неврологические показатели [1, 2, 4, 36, 37], а также методы лечения, сочетающие различные подходы — трансплантацию клеток и ФЗТ [45, 70]. Прошли успешные клинические испытания лечения больных МПС I с помощью фермента ларонидазы (альдуразим) после трансплантации им гемопоэтических стволовых клеток [57].

Клинический пример комбинации ТКМ и ФЗТ

Пациент П., мальчик. Впервые госпитализирован в возрасте 11 мес. При поступлении жалобы родителей на задержку психомоторного развития, искривление позвоночника (кифоз), шумное носовое дыхание, апноэ во сне, частые гнойные риниты, отиты, гепатоспленомегалию.

Анамнез жизни. Мальчик от 3-й беременности, которая протекала на фоне пиелонефрита, аднексита, маловодия и закончилась срочными родами. При рождении масса 4120 г, длина 56 см, окружность головы 37 см, окружность груди 32 см, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. На ультразвуковом исследовании (УЗИ) головного мозга патологии выявлено не было.

Анамнез болезни: в возрасте 1,5 мес. впервые выявлена гепатомегалия, данные подтверждены при УЗИ органов брюшной полости. Проведено вирусологическое обследование на группу гепатотропных вирусов, патологии не выявлено. С этого же возраста появилось шумное носовое дыхание, ребенок наблюдался отоларингологами, получал

множественно антибактериальную терапию по поводу гнойных ринитов (8 эпизодов на первом году жизни). В 2 мес. на нейросонографии впервые выявлено легкое расширение боковых и затылочных рогов боковых желудочков головного мозга без нарушения ликвородинамики. Назначена дегидратирующая терапия. С 3 мес. отмечалась задержка психомоторного развития. В возрасте 6 мес. мальчик осмотрен генетиком с подозрением на МПС II (болезнь Хантера). Заключение: диагноз маловероятен. На момент осмотра отмечались: задержка психомоторного развития, гепатоспленомегалия (печень +4 см, селезенка +1 см из-под реберной дуги), насечки на мочках ушей, узкое небо, грыжа белой линии живота, широкое пупочное кольцо, водянка яичек, подозрение на нейросенсорную тугоухость. Вероятен синдром Видемана–Беквита, показано наблюдение в динамике. В возрасте 9 мес. выявлена двусторонняя сенсоневральная тугоухость 1–2-й степени. Сформировались сколиоз поясничного отдела позвоночника 1–2-й степени и кифоз грудного отдела.

В связи со множественным поражением со стороны всех органов и систем ребенок повторно осмотрен генетиком. Проведено исследование активности ферментов альфа-L-идуронидазы и идуридинсульфатазы, как наиболее частых причин МПС. По результатам ферментной диагностики установлен диагноз: «Мукополисахаридоз тип I» (активность альфа-L-идуронидазы 1,73 нМ/мг за 18 ч в лейкоцитах крови, при норме 61,00–175,50), диагноз подтвержден молекулярно-генетически. Выявлены две нонсенс-мутации в комплаунд-гетерозиготном состоянии, характерные для тяжелого фенотипа МПС I типа — W47X/Q70X.

В 11 мес. длина тела составила 78 см, вес 10,4 кг, окружность головы 47,5 см. Физическое развитие гармоничное, мезосоматотип. Самостоятельно сидит, ходит с поддержкой. Мышечный тонус диффузно снижен. Гурлероподобный фенотип. Помутнение роговицы обоих глаз. Контрактуры мелких суставов кистей рук, коленных суставов. Выраженный грудопоясничный кифоз. Носовое дыхание затруднено, из носа обильное слизистое отделяемое. Тоны сердца звучные, ритмичные, систолический шум вдоль левого края грудины. Живот мягкий, гипотония мышц передней брюшной стенки. Печень +4,5 см из-под края реберной дуги, селезенка +1 см. По данным УЗИ брюшной полости: гепатоспленомегалия; нейросонография: тривентрикуломегалия; ликвороокклюзия; Эхо-КГ: дилатация полостей сердца, в большей степени левого желудочка, умеренная гипертрофия межжелудочковой перегородки; сократительная спо-

собность миокарда нормальная; утолщение обеих створок митрального клапана, движение створок гипокинетичное. Диагноз: «Мукополисахаридоз типа I (синдром Гурлера). Отставание в психомоторном и речевом развитии. Органическое поражение головного мозга, внутренняя гидроцефалия. Двусторонняя сенсоневральная тугоухость 1–2-й степени. Помутнение роговицы обоих глаз. Вторичная кардиопатия (гипертрофия миокарда левого желудочка, недостаточность митрального клапана 2-й степени). Гепатолиенальный синдром».

Для предотвращения прогрессирования заболевания, а также с целью улучшения соматического состояния ребенка на время поиска донора инициирована ФЗТ в дозе 100 ЕД/кг внутривенно один раз в неделю препаратом Ларонидаза. ФЗТ ребенок переносил удовлетворительно. Инфузионные реакции на 7, 8, 10-е введения препарата: рвота, субфебрильная лихорадка. Реакции были расценены как легкие и не потребовали отмены терапии. В дальнейшем проводилась премедикация прокинетиками и жаропонижающими препаратами. Побочные реакции не повторялись. Эффекты ФЗТ (8 мес. терапии): сокращение размеров печени (до +1,5 см из-под реберной дуги), нормализация размеров селезенки, улучшение носового дыхания, исчезновение ночных апноэ, а также стабилизация по поражению сердца.

В возрасте 20 мес. в Клинике «НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой» была проведена аллогенная ТКМ от неродственного донора. Трансплантация прошла успешно, приживление трансплантата произошло на 12-й день. После ТКМ появилась собственная активность фермента в пределах нормальных значений. Активность фермента на 102-й день после ТКМ 118 нМ/мг за 18 ч (норма 61–175,5 нМ/мг), концентрация ГАГ мочи 31,2 нМ/мМ (норма 5,6–10,6 нМ/мМ).

Динамика по основному заболеванию: прогрессивное психомоторное развитие ребенка в виде появления речевой продукции (фразовая речь к 4,5 годам), поддержание нормальных размеров печени и селезенки, нормализация мелкой моторики в пальцах рук, стабилизация поражения органов слуха и зрения. Отмечалось прогрессирование кифотической деформации в грудопоясничном отделе позвоночника с сужением спинномозгового канала (изменения верифицированы по данным рентгенограмм, компьютерной и магнитно-резонансной томографии), легкий спастический парез. Показанием к оперативному лечению стало наличие бурно прогрессирующей деформации позвоночника тяжелой степени, нарастание неврологической симптоматики. Выполнена операция:

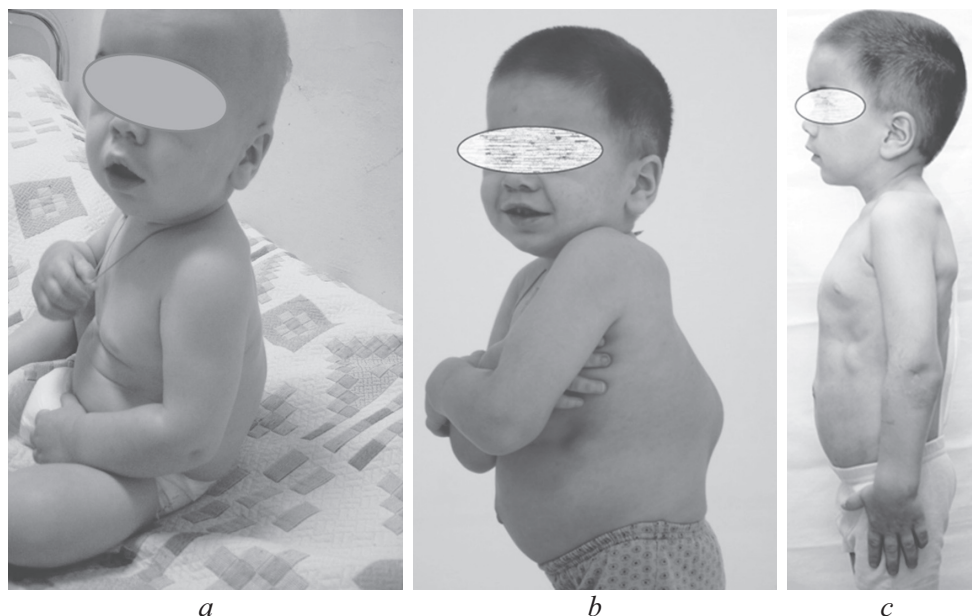


Рис. 2. Мальчик с мукополисахаридозом I типа в возрасте: *a* – 11 мес.; *b* – в 3 г. 5 мес. (перед оперативным лечением); *c* – в 4 г. 5 мес. (результат оперативной коррекции деформации) [6]
 Fig. 2. Boy with mucopolysaccharidosis type I in age: *a* – of 11 months; *b* – 3 years 5 months (before surgeon); *c* – in age of 4 years 5 months (after correction of spine deformity) [6]

коррекция и задняя инструментальная фиксация груднопоясничного отдела многоопорной транспедикулярной системой. Задний спондилодез. Послеоперационный период протекал гладко. В неврологическом статусе улучшился тонус мышц нижних конечностей и толерантность к нагрузкам. При контрольном осмотре через год после операции деформация не прогрессирует, стояние импланта корректное, неврологический статус без ухудшения. Представлены фото пациента с МПС I типа в возрасте 11 мес., в 3 г. 5 мес. (перед оперативным лечением), в 4 г. 5 мес. (результат оперативной коррекции деформации) (рис. 2).

МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ II ТИПА, СИНДРОМ ХАНТЕРА

Клиника и эпидемиология

При рождении больные мальчики не имеют каких-либо клинических проявлений МПС. В возрасте от 2 до 4 лет у них появляются некоторые черепно-лицевые особенности — полные губы, большие круглые щеки, широкая переносица, макроглоссия, макроцефалия в сочетании с гидроцефалией. Утолщение голосовых связок приводит к огрублению голоса. Помутнение роговицы не характерно, хотя может развиваться дегенерация сетчатки. Больные подвержены частым отитам и респираторным инфекциям. У них рано появляются пупочные и паховые грыжи, развивается гепатоспленомегалия [7, 8].

При развернутой картине основными клиническими проявлениями МПС II являются гротескные черты лица, множественный дизостоз в сочетании с нанизмом, гепатоспленомегалия, гипертрофическая кардиомиопатия и миксоматозная дегенерация клапанов, приводящие к развитию сердечно-сосудистой недостаточности и высокому риску нарушений ритма сердца, экскреция с мочой больших количеств дерматансульфата и гепарансульфата. У некоторых больных имеется характерный диагностический признак — на коже спины или боковой поверхности бедер появляются локальные образования слоновьего цвета в форме морской гальки.

На рис. 3 видны возрастные фенотипические особенности двух братьев с синдромом Хантера.

Для МПС II характерен выраженный клинический полиморфизм. Выделяют две формы заболевания: тяжелую инфантильную форму А с прогрессирующей умственной отсталостью и более мягкую, взрослую форму В, при которой интеллект обычно не страдает [51]. Однако четкой границы между этими формами нет, и существует непрерывный ряд промежуточных состояний. Форма А по своим клиническим проявлениям мало отличается от синдрома Гурлера, хотя развивается медленнее. Прогрессирующая энцефалопатия приводит на конечной стадии болезни к тяжелой неврологической симптоматике, снижению двигательной активности вплоть до полной обездвиженности, кахексии, отсутствию реакции на окружающее. Для таких

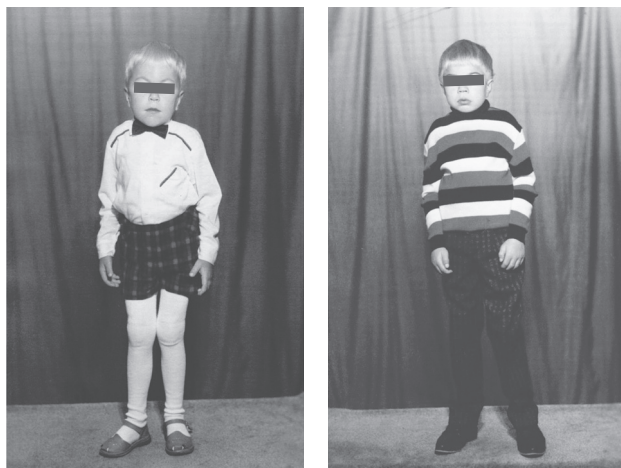


Рис. 3. Фенотип братьев с синдромом Хантера в разном возрасте

Fig. 3. Two brothers with Hunter syndrome at different ages



пациентов характерна склонность к хронической диарее. Может развиваться тяжелая диффузная недостаточность коронарного кровообращения. Погибают больные дети в возрасте от 10 до 15 лет чаще всего от дыхательной или сердечной недостаточности [7, 8].

Форма В МПС II в большей степени похожа на синдром Шейе. Заболевание диагностируют, обычно, в конце первого или на втором десятилетии жизни. Рано формируются паховые и пупочные грыжи, поражение сердечно-сосудистой системы, происходят лицевые изменения по типу «гарголизма», появляются признаки множественного дизостоза (рис. 4), тугоподвижность суставов (рис. 5), нейросенсорная тугоухость, ретинопатия, возможна обструкция дыхательных путей, ночные апноэ, карпальный туннельный синдром [9]. Течение заболевания медленно прогрессирующее. Продолжительность жизни варьирует в широком диапазоне. Одно из типичных осложнений у пациентов старшего возраста — сужение просвета трахеи, приводящее к необходимости стентирова-



Рис. 4. Поражение кисти при мукополисахаридозе типа II
Fig. 4. Hands deformity in MPS II patients



Рис. 5. Диспластические и дистрофические изменения тазобедренных суставов при мукополисахаридозе типа II
Fig. 5. Hip changes in MPS II patients

ния и/или трахеостомии. Наиболее частой причиной ранней гибели больных на втором или третьем десятилетии жизни становится дыхательная или сердечная недостаточность. Иногда больные доживают до старческого возраста.

В редких случаях синдром Хантера диагностируют у девочек, при этом у них, как правило, обнаруживаются небольшие гетерозиготные делеции в длинном плече X-хромосомы в области Xq27-q28 или X-аутосомные транслокации с точками разрыва, локализованными в том же районе X-хромосомы [28]. У таких девочек наблюдается преимущественная инактивация нормальной X-хромосомы [24]. Специфический характер лайонизации обусловлен, по-видимому, поздней репликацией делетированной или транслоцированной X-хромосомы. Для объяснения этого явления привлекается также гипотеза хромосомного импринтинга. В настоящий момент в литературе описано 10 девочек с диагнозом «синдром Хантера». Существуют литературные данные о минимальных проявлениях у женщин-носительниц мутации в гене *IDS*.

Частота МПС II варьирует в пределах от 1 на 100 000 до 1 на 170 000 новорожденных мальчиков.

Биохимические основы патогенеза

Впервые идурилат-2-сульфатаза была выделена в чистом виде из печени человека, что позволило исследовать ее биохимические и каталитические свойства [20]. В печени, почках, легких и плаценте зрелый фермент представлен двумя главными формами с молекулярным весом 42 и 14 кД. Зрелые формы идурилат-2-сульфатазы образуются путем протеолитического расщепления белка предшественника. Фермент имеет большое сходство по аминокислотной последовательности с арилсульфатазами А, В и С человека и глюкозамин-6-сульфатазой.

Основная функция идурилат-2-сульфатазы состоит в отщеплении сульфата от терминального остатка 2-сульфоидуриновой кислоты в двух ГАГ — дерматансульфате и гепарансульфате. В результате недостаточности этого фермента при МПС II дерматансульфат и гепарансульфат в высоких концентрациях накапливаются в лизосомах практически всех клеток, тканей и органов больных. Этим объясняется плейотропный фенотип заболевания, то есть одновременное вовлечение в патологический процесс многих систем и органов больного. Тяжесть течения различных форм МПС II непосредственно зависит от остаточной активности фермента.

Картирование и идентификация гена *IDS*

Впервые полноразмерная кДНК гена идурилат-2-сульфатазы (*IDS*) была изолирована из тканеспецифической библиотеки генов эндотелиальных клеток [74], что позволило локализовать ген *IDS* в длинном плече X-хромосомы в области Xq28 [75]. Ген состоит из 9 экзонов, распределенных на площади в 24 кб [38, 75, 76]. Структура промотора гена свидетельствует о том, что он экспрессируется повсеместно, то есть относится к классу генов «домашнего хозяйства». В цитогенетической области размером около 90 кб, расположенной теломернее гена *IDS*, идентифицирован его псевдоген, обозначаемый *IDS2* [21, 39]. Показано, что цитогенетическая область локализации псевдогена *IDS2* вовлечена в рекомбинацию с геном *IDS* примерно у 13 % больных синдромом Хантера.

Мутации в гене IDS. У 20 % больных синдромом Хантера ген *IDS* полностью или частично делетирован, либо вовлечен в другие структурные перестройки [26, 43]. Примерно у 13 % больных причиной разрушения гена *IDS* становятся инверсии, затрагивающие первые 7 экзонов гена *IDS*. Эти перестройки происходят в результате гомологичной рекомбинации между

геном *IDS* и псевдогеном *IDS2* [22]. Показано, что «горячими точками» рекомбинации в данном случае являются высоко гомологичные последовательности ДНК (98 % гомологии) размером около тысячи пар оснований, расположенные соответственно в 7-м интроне гена *IDS* и дистальнее экзона 3 локуса *IDS2*.

Примерно у 23 % больных синдромом Хантера идентифицируются относительно небольшие внутригенные перестройки — делеции или инсерции, затрагивающие несколько нуклеотидов. В остальных случаях у больных находят точковые мутации миссенс- или нонсенс-типа, а также мутации, нарушающие процесс сплайсинга.

К числу мутаций, независимо идентифицированных в разных популяциях, относятся три нуклеотидные замены в кодоне 468 экзона 9 гена *IDS*, сопровождающиеся аминокислотными заменами — R468W, R468Q и R468L [33, 44, 72]. Большая гетерогенность мутаций в гене *IDS* затрудняет молекулярную диагностику синдрома Хантера.

Экспериментальные модели

Естественной экспериментальной моделью МПС II являются кобели породы лабрадор-ретривер, имеющие наследственную недостаточность идурилат-2-сульфатазы [73]. Эта недостаточность обусловлена мутациями в гене идурилат-2-сульфатазы собаки, гомологичном гену *IDS* человека. Собаки имеют крупные головы с грубыми морфологическими особенностями морды, макродактилию, генерализованную остеопению, прогрессирующие неврологические нарушения, одностороннюю дистрофию сетчатки и позитивный мочевого тест на ГАГ.

Создана трансгенная «нокаут»-линия мышей с отсутствием активности идурилат-2-сульфатазы у самцов — *Ids-null* [40]. С 4-недельного возраста и на протяжении всей жизни у мутантных самцов наблюдалась повышенная экскреция ГАГ с мочой и накопление ГАГ в тканях начиная с 7-й недели. У нулевых мутантов развивалась гепатоспленомегалия и наблюдалось увеличение других органов. Другими фенотипическими особенностями были грубая шерсть, спорадическая алопеция, искривление пальцев конечностей, аномалии в развитии черепа, уменьшенная двигательная активность и значительное сокращение продолжительности жизни. При гистологическом обследовании во многих органах выявлялись диффузно распределенные пенистые вакуолизированные клетки.

Эти модели могут быть использованы для изучения молекулярных механизмов патогенеза синдрома Хантера и проведения доклинических испытаний методов терапии этого тяжелого заболевания, включая ТКМ, ФЗТ и генотерапию.

Лабораторная диагностика и лечение

Диагностика МПС II основана на совокупности данных клинического обследования пациента, биохимического и молекулярно-генетического анализа. Одним из наиболее ранних диагностических признаков МПС II можно считать повышенную экскрецию с мочой ГАГ и, прежде всего, дермансульфата и гепарансульфата. Для подтверждения диагноза проводят анализ ферментативной активности идуронат-2-сульфатазы в лейкоцитах или высушенных пятнах крови, а также молекулярную диагностику протяженных делеций, инверсий и других мутаций в гене *IDUA*.

При ретровирусной трансдукции кДНКовой последовательности гена *IDS* в лимфобластные линии клеток больных синдромом Хантера достигнута коррекция метаболического дефекта [23]. Уровень экспрессии идуронат-2-сульфатазы в трансдуцированных клетках оказался очень высоким, в 10–70 раз превышающим норму. Показано, что рекомбинантный фермент активно участвует в метаболизме ГАГ. Эти исследования могут рассматриваться как начальный шаг в разработке программ генотерапии МПС II.

Опубликованы результаты ТКМ, выполненные у 10 больных синдромом Хантера [69]. Только трое прожили более 7 лет после трансплантации, причем один из них умер через 11 лет после проведенной процедуры. Высокую смертность больных авторы объясняют плохим подбором доноров. У одного из выживших пациентов интеллект был полностью сохранен, но наблюдалась небольшая задержка физического развития. В настоящее время ТКМ при МПС II в России не используют, но имеются рекомендации ассоциации медицинских генетиков по проведению ТКМ при тяжелых вариантах МПС II, ассоциированных с миссенс-мутациями [15].

В США и ряде европейских стран лицензирован и прошел клинические испытания препарат идурсульфаза (рекомбинантная идуронат-2-сульфатаза человека), или Элапраза, предложенный для лечения синдрома Хантера [77]. Существует еще один препарат для ФЗТ МПС II — Хантераз, также успешно применяемый в мировой и Российской практике. Оба препарата зарегистрированы на территории РФ. Возможен переход с одного препарата на другой при наличии непереносимости и/или развитии тяжелых аллергических реакций у пациентов. При раннем начале ФЗТ наблюдается улучшение многих патологических проявлений заболевания. Нормализуются размеры печени и селезенки, не нарастает степень поражения сердечно-сосудистой системы, увеличивается объем

движений в пораженных суставах [2, 3]. Для облегчения проведения внутривенных инфузий у пациентов с МПС в стационаре могут использовать имплантируемые венозные системы, значительно облегчающие венозный доступ [17]. Но недостаток Элапразы заключается в том, что она не проникает сквозь гематоэнцефалический барьер, то есть не попадает в мозг. Для преодоления этой трудности препарат был модифицирован путем добавления специфических антител (AGT-182). Результаты лечения пациентов с МПС II с использованием этого модифицированного препарата пока неизвестны. Пересадка гемопоэтических стволовых клеток больным МПС II также оказывается успешной только при ранней постановке диагноза в возрасте до 2 лет или раньше [19, 63].

Перспективной для лечения при МПС I и II типов может быть субстратредуцирующая терапия, основанная на подавлении выработки ГАГ. С этой целью был разработан препарат Генистеин (Сойфем), который хорошо себя показал в опытах на экспериментальных моделях. При раннем начале лечения у животных удавалось приостановить разрушение клеток центральной нервной системы.

Одни из первых пациентов в России, получавшие ФЗТ при МПС I, также получали Генистеин. Переносится препарат хорошо, но часто приводит к избыточному весу, так как по своей структуре является аналогом женских половых гормонов. Является препаратом выбора при МПС III, для которого в настоящий момент нет доступного препарата для ФЗТ.

В настоящее время в России лечение получают около 80 больных МПС I и II типов. Большая часть из них находится на пожизненной ФЗТ, а 25 — прошли ТКМ. Из-за высокой стоимости лекарств, которые следует вводить больным ежедневно, расходы на эти заболевания лидируют в бюджетах, выделенных государством на лечение орфанных болезней. Так, стоимость одного флакона Элапразы колеблется от 175 до 185 тыс. руб. Для лечения одного больного синдромом Хантера ежедневно требуется от 300 до 500 тыс. руб. Тем не менее нет сомнения, что уже в ближайшие годы появятся альтернативные терапевтические подходы в профилактике и лечении пациентов с МПС и будут разработаны более дешевые методы производства необходимых лекарственных препаратов.

Мукополисахаридозы типов I и II в настоящее время занимают важную нишу в структуре орфанных заболеваний. Несмотря на редкость патологии, знания о данных заболеваниях актуальны для врачей первичного звена. Именно на этом этапе начи-

нается диагностика этой редкой патологии. Ранняя постановка диагноза — это важный этап на пути терапии, позволяющий получить доступ к большому количеству вариантов лечения, а следовательно, улучшить отдаленные результаты и качество жизни пациентов с МПС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бучинская Н.В., Преснова Е.В., Дубко М.Ф., и др. Первый опыт применения препарата Альдуразим в России для лечения мукополисахаридоза I типа // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2008. – Т. 7, № 4. – С. 33–37. [Buchinskaya NV, Presnova EV, Dubko MF, et al. Aldurazyme therapy for mucopolysaccharidosis type I: First experience in Russia. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2008;7(4):33-37 (In Russ.)]
2. Бучинская Н.В., Дубко М.Ф., Калашникова О.В. Опыт применения ферментзаместительной терапии у детей с мукополисахаридозом. В сб.: Современные технологии профилактики наследственных болезней и детской инвалидности (к 40-летию медико-генетического центра). – СПб., ГУЗ МГЦ: Феникс, 2009. – С. 196–201. [Buchinskaya NV, Dubko MF, Kalashnikova OV. Opyt primeneniya fermentzamestitel'noy terapii u detey s mukopolisakharidozom. In: *Sovremennye tekhnologii profilaktiki nasledstvennykh bolezney i detskoj invalidnosti (k 40-letiyu mediko-geneticheskogo tsentra)*. Saint Peterburg, GUZ MGTs: Feniks; 2009. P. 196-201. (In Russ.)]
3. Бучинская Н.В., Дубко М.Ф., Калашникова О.В., и др. Современные подходы к диагностике и лечению мукополисахаридоза. В сборнике: Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике. Под. ред. А.Б. Масленникова. Вып. 14. – Новосибирск: АртЛайн, 2010. – С. 124–132. [Buchinskaya NV, Dubko MF, Kalashnikova OV, et al. *Sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu mukopolisakharidoza*. In: *Molekulyarno-biologicheskie tekhnologii v meditsinskoj praktike*. Maslennikov A.B ed. Vol. 14. Novosibirsk, ArtLayn; 2010. P. 124-132 (In Russ.)]
4. Бучинская Н.В., Дубко М.Ф., Калашникова О.В., и др. Пятилетний опыт лечения мукополисахаридоза I типа в Санкт-Петербурге. Человек и Лекарство – Казахстан. – 2013. № 12 (28). – С. 96–100. [Buchinskaya NV, Dubko MF, Kalashnikova OV. et al. *Pyatiletniy opyt lecheniya mukopolisakharidoza I tipa v Sankt-Peterburge*. *Chelovek i Lekarstvo – Kazakhstan*, 2013. № 12 (28):96-100. (In Russ.)]
5. Бучинская Н.В., Калашникова О.В., Дубко М.Ф., и др. Мукополисахаридоз I типа в Санкт-Петербурге: генетические варианты и опыт фермент-заместительной терапии // Педиатр. – 2013. – Т. 4, № 3. – С. 41–46. [Buchinskaya NV, Kalashnikova OV, Dubko MF, et al. *Mucopolysaccharidosis type I: genetic variants and enzyme replacement therapy experience in Saint Petersburg*. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2013;4(3):41-46 (In Russ.)] DOI: 10.17816/PED4341-46
6. Бучинская Н.В., Костик М.М., Чикова И.А., и др. Скелетные проявления при мукополисахаридозах различных типов // Гений ортопедии. – 2014. – № 2. – С. 81–90. [Buchinskaya NV, Kostik MM, Chikova IA, et al. *Skeletal manifestations for mucopolysaccharidoses of different types*. *Orthopaedic Genius*. 2014;(2):81-90. (In Russ.)]
7. Бучинская Н.В., Чикова И.А., Исупова Е.А., и др. Эффективность ферментной терапии при лизосомных болезнях накопления на примере мукополисахаридоза I и II типов: 5-ти летнее динамическое наблюдение за группой пациентов детского возраста. В сб.: Редкие (орфанные) заболевания и врожденные пороки развития. Современные возможности диагностики, профилактики, лечения и реабилитации. К 45-летию МГЦ. – СПб., ГУЗ МГЦ: Феникс, 2014. – С. 157–169. [Buchinskaya NV, Chikova IA, Isupova EA, et al. *Effektivnost' fermentnoy terapii pri lizosomnykh boleznyakh nakopleniya na primere mukopolisakharidoza I i II tipov: 5-ti letnee dinamicheskoe nablyudenie za gruppoy patsientov detskogo vozrasta*. In: *Redkie (orfannye) zabolevaniya i vrozhdennye poroki razvitiya. Sovremennye vozmozhnosti diagnostiki, profilaktiki, lecheniya i reabilitatsii*. K 45-letiyu MGTs. Saint Peterburg, GUZ MGTs.: Feniks; 2014. P. 157-169. (In Russ.)]
8. Бучинская Н.В., Чикова И.А., Исупова Е.А., и др. Современные подходы к терапии мукополисахаридозов у детей // Вопросы современной педиатрии. – 2014. – Т. 13, № 3. – С. 35–43. [Buchinskaya NV, Chikova IA, Isupova EA, et al. *Modern approaches to therapy for children with mucopolysaccharidosis*. *Current Pediatrics*. 2014;13(3):35-43. (In Russ.)]
9. Бучинская Н.В., Костик М.М., Колобова О.Л., Мельникова Л.Н. Как не пропустить мягкие формы мукополисахаридоза I типа у пациентов с суставными проявлениями заболевания? // Вопросы современной педиатрии. – 2018. – Т. 17, № 6. – С. 473–479. [Buchinskaya NV, Kostik MM, Kolobova OL, Mel'nikova LN. *How not to miss the mild forms of type I mucopolysaccharidosis in patients with articular manifestations of the disease?* *Current Pediatrics*. 2018;17(6):473-479. (In Russ.)] DOI: 10.15690/vsp.v17i6.1978
10. Горбунова В.Н. Наследственные болезни обмена. Лизосомные болезни накопления // Педиатр. –

2021. – Т. 12, № 2. – С. 73–83. [Gorbunova VN. Congenital metabolic diseases. Lysosomal storage diseases. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(2): 73–83. (In Russ.)]. DOI: 10.17816/PED12273-83
11. Захарова Е.Ю. Лечение лизосомных болезней накопления // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2008. – Т. 7, № 4. – С. 27–33. [Zakharova EU. Therapy of lysosomal storage diseases. *Voprosy Gematologii, Onkologii i Immunopatologii v Peditrii*. 2008;7(4):27-33. (In Russ.)]
 12. Захарова Е.Ю. Оценка относительных частот и оптимизация методов биохимической и молекулярно-генетической диагностики наследственных болезней обмена веществ. дис. ... д-ра мед. наук. – М.: 2012. – 254 с. [Zakharova E. U. Otsenka otnositelnykh chastot i optimizatsiya metodov biokhimicheskoi i molekulyarno-geneticheskoi diagnostiki nasledstvennykh boleznei obmena veshchestv. [Dissertation]. Moscow: 2012. 254 p.] Режим доступа: <https://www.dissercat.com/content/otsenka-otnositelnykh-chastot-i-optimizatsiya-metodov-biokhimicheskoi-i-molekulyarno-genetic/read>. Дата обращения: 20.08.2021.
 13. Союз педиатров России. Клинические рекомендации. Мукополисахаридоз тип I. (утв. Минздравом России). 2019. 61 с. [Soyuz pediatrov Rossii. Klinicheskie rekomendatsii. Mukopolisakharidoz tip I. 2019. 61 p.] Режим доступа: <https://diseases.medelement.com/disease/мукополисахаридоз-и-типа-у-детей-рекомендации-рф/15887>. Дата обращения: 20.08.2021.
 14. Ассоциация медицинских генетиков. Методические рекомендации по ранней диагностике мукополисахаридозов. – 2019. – 56 с. [Assotsiatsiya Meditsinskikh Genetikov. Metodicheskie rekomendatsii po ranney diagnostike mukopolisakharidozov. 2019. 56 p. (In Russ.)]
 15. Союз педиатров России. Мукополисахаридоз II типа у детей. – 2016. – 31 с. [Soyuz pediatrov Rossii. Mukopolisakharidoz II tipa u detey. 2016. 31 p. (In Russ.)]. Режим доступа: https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/МПС%20%20дети%20СПР.v1%2029%2011_правка%203.02.17.pdf. Дата обращения: 20.08.2021.
 16. Новиков П.В. Лизосомные болезни накопления актуальная проблема педиатрии и современные возможности патогенетического лечения // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – Т. 59, № 4. – Р. 4–9. [Novikov PV. Lysosomal storage diseases: The topical problem of pediatrics and the current possibilities of pathogenetic treatment. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2014;59(4):4-9. (In Russ.)]
 17. Рыков М.Ю., Филинов И.В., Петров Е.И., и др. Использование имплантируемых венозных порт-систем при лечении детей с орфанными заболеваниями (мукополисахаридозами и болезнью Помпе): описание серии случаев // Вопросы современной педиатрии. – 2015. – Т. 14, № 4. – С. 522–527. [Rykov MYu, Filinov IV, Petrov EI, et al. Use of Implantable Venous Port Systems in the Treatment of Children with Orphan Diseases (Mucopolysaccharidosis and Pompe Disease): Case Series. *Current Pediatrics*. 2015;14(4):522-527. (In Russ.)] DOI: 10.15690/vsp.v14.i4.1394
 18. Aronovich EL, Pan D, Whitley CB. Molecular genetic defect underlying alpha-L-iduronidase pseudodeficiency. *Am J Hum Genet*. 1996;58(1):75-85.
 19. Barth AL, Horovitz DG. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Mucopolysaccharidosis Type II. A Literature Review and Critical Analysis. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening*. 2018;6: 1-11. DOI: 10.1177/2326409818779097
 20. Bielicki J, Freeman C, Clements PR, Hopwood JJ. Human liver iduronate-2-sulphatase: purification, characterization and catalytic properties. *Biochem J*. 1990;271(1):75-86. DOI: 10.1042/bj2710075
 21. Bondeson ML, Dahl N, Malmgren H, et al. Inversion of the IDS gene resulting from recombination with IDS-related sequences is a common cause of the Hunter syndrome. *Hum Molec Genet*. 1995;4(4): 615-621. DOI: 10.1093/hmg/4.4.615
 22. Bondeson ML, Malmgren H, Dahl N, et al. Presence of an IDS-related locus (IDS2) in Xq28 complicates the mutational analysis of Hunter syndrome. *Europ J Hum Genet*. 1995;3(4):219-227. DOI: 10.1159/000472302
 23. Braun SE, Aronovich EL, Anderson RA, et al. Metabolic correction and cross-correction of mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) by retroviral-mediated gene transfer and expression of human iduronate-2-sulphatase. *Proc Natl Acad Sci*. 1993;90(24):11830-11834. DOI: 10.1073/pnas.90.24.11830
 24. Broadhead DM, Kirk JM, Burt AJ, et al. Full expression of Hunter's disease in a female with an X-chromosome deletion leading to non-random inactivation. *Clin Genet*. 1986;30(5):392-398. DOI: 10.1111/j.1399-0004.1986.tb01896.x.
 25. Bunge S, Kleijer WJ, Steglich C, et al. Mucopolysaccharidosis type I: identification of 8 novel mutations and determination of the frequency of the two common alpha-L-iduronidase mutations (W402X and

- Q70X) among European patients. *Hum Molec Genet.* 1994;3(6):861-866. DOI: 10.1093/hmg/3.6.861
26. Bunge S, Steglisch C, Zuther C, et al. Iduronate-2-sulfatase gene mutations in 16 patients with mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). *Hum Molec Genet.* 1993;2(11):1871-1875. DOI: 10.1093/hmg/2.11.1871
27. Ciron C, Desmaris N, Colle MA, et al. Gene therapy of the brain in the dog model of Hurler's syndrome. *Ann Neurol.* 2006;60(2):204-213. DOI: 10.1002/ana.20870
28. Clarke JT, Willard HF, Teshima I, et al. Hunter disease (mucopolysaccharidosis type II) in a karyotypically normal girl. *Clin Genet.* 1990;37(5):555-562. DOI: 10.1111/j.1399-0004.1990.tb03519.x
29. Clarke LA, Russell CS, Pownall S, et al. Murine mucopolysaccharidosis I: targeted disruption of the murine alpha-L-iduronidase gene. *Hum Mol Genet.* 1997;6(4):503-511. DOI: 10.1093/hmg/6.4.503
30. Clarke LA, Atherton AM, Burton BK, et al. Mucopolysaccharidosis Type I Newborn Screening: Best Practices for Diagnosis and Management. *J Pediatr.* 2017;182:363-370. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.11.036
31. Clements PR, Brooks DA, McCourt PAG, Hopwood JJ. Immunopurification and characterization of human alpha-L-iduronidase with the use monoclonal antibodies. *Bioch J.* 1989;259(1):199-208. DOI: 0.1042/bj2590199
32. Coletti HY, Aldenhoven M. Long-Term Functional Outcomes of Children with Hurler Syndrome Treated with Unrelated Umbilical Cord Blood Transplantation. *JIMD Rep.* 2015;20:77-86. DOI: 10.1007/8904_2014_395
33. Crotty PL, Braun SE, Anderson RA, Whitley CB. Mutation R468W of the iduronate-2-sulfatase gene in mild Hunter syndrome (mucopolysaccharidosis type II) confirmed by in vitro mutagenesis and expression. *Hum Molec Genet.* 1992;1(9):755-757. DOI: 10.1093/hmg/1.9.755
34. Desmaris N, Verot L, Puech JP, et al. Prevention of neuropathology in the mouse model of Hurler syndrome. *Ann Neurol.* 2004;56(1):68-76. DOI: 10.1002/ana.20150
35. Di Natale P, Di Domenico C, Villani GRD, et al. In vitro gene therapy of mucopolysaccharidosis type I by lentiviral vectors. *Europ J Biochem.* 2002;269(11):2764-2771. DOI: 10.1046/j.1432-1033.2002.02951.x
36. Eisengart JB, Rudser KD, Xue Y, et al. Long-term outcomes of systemic therapies for Hurler syndrome: an international multicenter comparison. *Genet Med.* 2018;20(11):1423-1429. DOI: 10.1038/gim.2018.29
37. Eisengart JB, Pierpont EI, Kaizer AM, et al. Intrathecal enzyme replacement for Hurler syndrome: biomarker association with neurocognitive outcomes. *Genet Med.* 2019; 21(11):2552-2560. DOI: 10.1038/s41436-019-0522-1
38. Fairbairn LJ, Lashford LS, Spooncer E, et al. Long-term in vitro correction of alpha-L-iduronidase deficiency (Hurler syndrome) in human bone marrow. *Proc Nat Acad Sci.* 1996;93(5):2025-2030. DOI: 10.1073/pnas.93.5.2025
39. Flomen RH, Green EP, Green PM, et al. Determination of the organisation of coding sequences within the iduronate sulphate sulphatase (IDS) gene. *Hum Molec Genet.* 1993;2(1):5-10. DOI: 10.1093/hmg/2.1.5
40. Garcia AR, Pan J, Lamsa JC, Muenzer J. The characterization of a murine model of mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *J Inherit Metab Dis.* 2007;30(6):924-934. DOI: 10.1007/s10545-007-0641-8
41. Gatti R, DiNatale P, Villani GRD, et al. Mutations among Italian mucopolysaccharidosis type I patients. *J Inherit Metab Dis.* 1997;20(6):803-806. DOI: 10.1023/a:1005323918923
42. Hall E, Shenoy Sh. Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Neonatal Perspective. *Neo Reviews.* 2019;20(6):e336-e345. DOI: 10.1542/neo.20-6-e336
43. Hopwood JJ, Bunge S, Morris CP, et al. Molecular basis of mucopolysaccharidosis type II: mutations in the iduronate sulfatase gene. *Hum Mutat.* 1993;2(6):435-442. DOI: 10.1002/humu.1380020603
44. Isogai K, Sukegawa K, Tomatsu S, et al. Mutation analysis in the iduronate-2-sulphatase gene in 43 Japanese patients with mucopolysaccharidosis type II (Hunter disease). *J Inherit Metab Dis.* 1998;21(1):60-70. DOI: 10.1023/a:1005363414792
45. Kakkis ED, Muenzer J, Tiller GE, et al. Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. *New Eng J Med.* 2001;344(3):182-188. DOI: 10.1056/NEJM200101183440304
46. Kakkis E, Lester T, Yang R, et al. Successful induction of immune tolerance to enzyme replacement therapy in canine mucopolysaccharidosis I. *Proc Natl Acad Sci.* 2004;101(3):829-834. DOI: 10.1073/pnas.0305480101
47. Langan ThJ, Jalal K, Amy L, et al. Development of a newborn screening tool for mucopolysaccharidosis type I based on bivariate normal limits: Using glycosaminoglycan and alpha-L-iduronidase determinations on dried blood spots to predict symptoms. *JIMD Rep.* 2020;52(1):35-42. DOI: 10.1002/jmd2.12093
48. Lee IJ, Hwang SH, Jeon BH, et al. Mutational analysis of the alpha-L-iduronidase gene in 10 unrelated Korean type I mucopolysaccharidosis patients: identification of four novel mutations. *Clin Genet.* 2004;66(6):575-576. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2004.00374.x
49. Li P, Wood T, Thompson JN. Diversity of mutations and distribution of single nucleotide polymorphic alleles in the human alpha-L-iduronidase (IDUA) gene. *Genet Med.* 2002;4(6):420-426. DOI: 10.1097/00125817-200211000-00004

50. Lum SH, Orchard PJ, Lund TC, et al. Outcome after a cord blood transplantation using busulfan pharmacokinetic targeted myeloablative conditioning for Hurler syndrome. *Biology of Blood and Marrow Transplant Cell Ther.* 2021;27(1):91.e1-91.e4. DOI: 10.1016/j.bbmt.2020
51. McKusick VA. The Mucopolysaccharidoses. Heritable Disorders of Connective Tissue. 4th ed. St. Louis: CV Mosby; 1972. P. 556-574.
52. Moskowitz SM, Tieu PT, Neufeld EF. Mutation in Scheie syndrome (MPS IS): a G-to-A transition creates new splice site in intron 5 of one IDUA allele. *Hum Mutat.* 1993;2(2):141-144. DOI: 10.1002/humu.1380020215
53. Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease.* 8th ed. Vol. 3. McGraw-Hill, New York; 2001.
54. Peck DS, Lacey JM, White AL, et al. Incorporation of Second-Tier Biomarker Testing Improves the Specificity of Newborn Screening for Mucopolysaccharidosis Type I. *Int J Neonatal Screen.* 2020;6(1):10. DOI: 10.3390/ijns6010010
55. Peters C, Shapiro EG, Anderson J, et al. Hurler syndrome. II. Outcome of HLA-genotypically identical sibling and HLA-haploidentical related donor bone marrow transplantation in fifty-four children. *Blood.* 1998;91(7):2601-2608.
56. Poe MD, Chagnon SL, Escolar ML. Early treatment is associated with improved cognition in Hurler syndrome. *Ann Neurol.* 2014;76(5):747-753. DOI: 10.1002/ana.24246
57. Polgreen LE, Lund TC, Braunlin E, et al. Clinical trial of laronidase in Hurler syndrome after hematopoietic cell transplantation. *Pediatr Res.* 2019;87(1):104-111. DOI: 10.1038/s41390-019-0541-2
58. Santi L, Ponti GD, Dina G, et al. Neonatal combination therapy improves some of the clinical manifestations in the Mucopolysaccharidosis type I murine model. *Mol Genet Metab.* 2020;130(3):197-208. DOI: 10.1016/j.ymgme.2020.05.001
59. Scott HS, Ashton LJ, Eyre HJ, et al. Chromosomal localization of the human alpha-L-iduronidase gene (IDUA) to 4p16.3. *Am J Hum Genet.* 1990;47(5):802-807.
60. Scott HS, Anson DS, Orsborn AM, et al. Human alpha-L-iduronidase: cDNA isolation and expression. *Proc Natl Acad Sci.* 1991;88(21):9695-9699. DOI: 10.1073/pnas.88.21.9695
61. Scott HS, Guo XH, Hopwood JJ, Morris CP. Structure and sequence of the human alpha-L-iduronidase gene. *Genomics.* 1992;13(4):1311-1313. DOI: 10.1016/0888-7543(92)90053-u
62. Scott HS, Litjens T, Nelson PV, et al. Identification of mutations in the alpha-L-iduronidase gene (IDUA) that cause Hurler and Scheie syndromes. *Hum Genet.* 1993;53(5):973-986.
63. Selvanathan A, Ellaway C, Wilson P. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Preventing Neurocognitive Decline in Mucopolysaccharidosis Type II: A Case Series. *JIMD Rep.* 2018;41:81-89. DOI: 10.1007/8904-2018
64. Shull RM, Munger RJ, Spellacy E, et al. Canine alpha-L-iduronidase deficiency: a model of mucopolysaccharidosis I. *Am J Path.* 1982;109(2):244-248.
65. Spellacy E, Shull RM, Constantopoulos G, Neufeld EF. A canine model of human alpha-L-iduronidase deficiency. *Proc Nat Acad Sci.* 1983;80(19):6091-6095. DOI: 10.1073/pnas.80.19.6091
66. Staba SL, Escolar ML, Poe M, et al. Cord-blood transplants from unrelated donors in patients with Hurler's syndrome. *New Eng J Med.* 2004;350(19):1960-1969. DOI: 10.1056/NEJMoa032613
67. Taylor HA, Thomas GH. Pseudodeficiency of alpha-iduronidase. *J Inherit Metab Dis.* 1994;16(6):1058-1059. DOI: 10.1007/BF00711533
68. Taylor M, Khan Sh, Stapleton M, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for mucopolysaccharidoses; past, present, and future. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(7): e226-e246. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.02.012
69. Vellodi A, Young E, Cooper A, et al. Long-term follow-up following bone marrow transplantation for Hunter disease. *J Inherit Metab Dis.* 1999;22(5):638-648. DOI: 10.1023/a:1005525931994
70. Wang RY, Cambray-Forker EJ, Ohanian K, et al. Treatment reduces or stabilizes brain imaging abnormalities in patients with MPS I and II. *Molec Genet Metab.* 2009;98(4):406-411. DOI: 10.1016/j.ymgme.2009.07.015
71. Whitley CB, Gorlin RJ, Krivit W. A nonpathologic allele (IW) for low alpha-L-iduronidase enzyme activity vis-a-vis prenatal diagnosis of Hurler syndrome. *Am J Med Genet.* 1987;28(1):233-243. DOI: 10.1002/ajmg.1320280136
72. Whitley CB, Anderson RA, Aronovich EL, et al. Caveat to genotype-phenotype correlation in mucopolysaccharidosis type II: discordant clinical severity of R468W and R468Q mutations of the iduronate-2-sulfatase gene. *Hum Mutat.* 1993;2(3):235-237. DOI: 10.1002/humu.1380020313
73. Wilkerson MJ, Lewis DC, Marks SL, Prieur DJ. Clinical and morphologic features of mucopolysaccharidosis type II in a dog: naturally occurring model of Hunter syndrome. *Vet Path.* 1998;35(3):230-233. DOI: 10.1177/030098589803500311
74. Wilson PJ, Morris CP, Anson DS, et al. Hunter syndrome: isolation of an iduronate-2-sulfatase cDNA clone and analysis of patient DNA. *Proc Nat Acad Sci.* 1990;87(21):8531-8535. DOI: 10.1073/pnas.87.21.8531
75. Wilson PJ, Suthers GK, Callen DF, et al. Frequent deletions at Xq28 indicate genetic heterogeneity in

- Hunter syndrome. *Hum Genet.* 1991;86(5):505-508. DOI: 10.1007/BF00194643
76. Wilson PJ, Meaney CA, Hopwood JJ, Morris CP. Sequence of the human iduronate 2-sulfatase (IDS) gene. *Genomics.* 1993;17(3):773-775. DOI: 10.1006/geno.1993.1406
77. Wraith JE, Scarpa M, Beck M, et al. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. *Europ J Pediat.* 2008;167(3): 267-277. DOI: 10.1007/s00431-007-0635-4
78. Yamagishi A, Tomatsu S, Fukuda S, et al. Mucopolysaccharidosis type I: identification of common mutations that cause Hurler and Scheie syndromes in Japanese populations. *Hum Mutat.* 1996;7(1):23-29. DOI: 10.1002/(SICI)1098-1004(1996)7:1<23::AID-HUMU3>3.0.CO;2-Q
79. Zheng Y, Rozengurt N, Ryazantsev S, et al. Treatment of the mouse model of mucopolysaccharidosis I with retrovirally transduced bone marrow. *Molec Genet Metab.* 2003; 79(4):233-244. DOI: 10.1016/s1096-7192(03)00116-1

◆ Информация об авторах

Виктория Николаевна Горбунова – д-р биол. наук, профессор кафедры общей и молекулярной медицинской генетики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: vngor@mail.ru

Наталья Валерьевна Бучинская – канд. мед. наук, педиатр, врач-генетик консультативного отделения. Санкт-Петербургское государственное казенное учреждение здравоохранения «Диагностический центр (медико-генетический)», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: nbuchinskaia@gmail.com

◆ Information about the authors

Victoria N. Gorbunova – PhD, Professor, Department of Medical Genetics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vngor@mail.ru

Natalia V. Buchinskaia – MD, PhD, pediatrician, geneticist of Consulting department. St. Petersburg State Medical Diagnostic Center (Genetic Medical Center), Saint Petersburg, Russia. E-mail: nbuchinskaia@gmail.com