

## МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ II ТИПА В ПРАКТИКЕ ТЕРАПЕВТА

**Резюме.** Статья посвящена одной из наследственных болезней — мукополисахаридозу II типа, который развивается в результате дефицита лизосомальных ферментов и приводит к нарушению катаболизма основного вещества соединительной ткани — углеводной части молекулы мукополисахаридов (гликозаминогликанов). При этом в тканях (преимущественно в фибробластах и мезенхимальных клетках) накапливаются хондроитинсульфат В и/или гепаранмоносульфат, что ведет к неполноценному строению соединительной ткани, вызывает грубые клеточные изменения и возникновение характерной клинической картины. К особенностям их клинической картины относятся многообразие проявлений, вовлечение в патологический процесс многих органов и систем, разный возраст начала болезни, с чем и связаны трудности в диагностике этих заболеваний. При наличии выраженного клинического полиморфизма (инфантильные, ювенильные, взрослые формы) все лизосомальные болезни характеризуются прогрессирующим течением и в большинстве своем приводят к ранней инвалидизации и преждевременной смерти. В мире наиболее часто встречается мукополисахаридоз II типа — синдром Хантера. Авторы приводят собственное клиническое наблюдение и указывают на особенности течения респираторной патологии у данной категории взрослых пациентов.

**Ключевые слова:** наследственные заболевания, мукополисахаридоз, синдром Хантера.

Ряд наследственных болезней обмена веществ, обусловленных генными мутациями, является достаточно редким. Лизосомальные болезни накопления (ЛБН) включают около 40 нозологических единиц. К особенностям их клинической картины относятся многообразие проявлений, вовлечение в патологический процесс многих органов и систем, разный возраст начала болезни, с чем и связаны трудности в диагностике этих заболеваний. Сроки манифестации и тяжесть ЛБН варьируют, что определяется генетической гетерогенностью, физиологической значимостью пораженного мутацией метаболического пути, тканью-мишенью, в которой мутантный белок функционирует. При наличии выраженного клинического полиморфизма (инфантильные, ювенильные, взрослые формы) все ЛБН характеризуются прогрессирующим течением и в большинстве своем приводят к ранней инвалидизации и преждевременной смерти (начиная с неонатального периода и старше) [1–3]. Среди болезней накопления мукополисахаридозы (МПС) занимают одно из первых мест. Патология обусловлена недостаточностью лизосомальных ферментов, которая приводит к нарушению катаболизма основного вещества соединительной ткани — углеводной части молекулы мукополисахаридов (гликозаминогликанов), при этом в тканях (преимущественно в фибробластах и мезенхимальных клетках) накапливаются хондроитинсульфат В и/или гепаранмоносульфат, что ведет к неполно-

ценному строению соединительной ткани, вызывает грубые клеточные изменения и возникновение характерной клинической картины [4, 5]. Накопленные в лизосомах гликозаминогликаны в избытке выделяются с мочой [1, 2].

В зависимости от ферментативных дефектов и тяжести клинической симптоматики различают 14 типов мукополисахаридозов, среди которых выделяют несколько подтипов [11]. Все типы болезни (за исключением II типа — синдрома Хантера, описанного в 1917 г. Hunter, а в 1919 г. — G. Gagler) наследуются аутосомно-рецессивно. Наследование синдрома Хантера рецессивное, сцепленное с хромосомой X [7], при этом вследствие ферментной недостаточности происходит неполное разрушение и накопление кислых мукополисахаридов (гликозаминогликанов) в различных тканях. Он встречается реже, чем мукополисахаридоз I, составляя приблизительно 14–15 % от всех форм мукополисахаридозов. Синдром Хантера относится к группе орфанных заболеваний — обширному классу наследственных болезней обмена, мало известных отечествен-

Адрес для переписки с авторами:  
Ватанская И.Ю.  
E-mail: redact@i.ua

© Ватанская И.Ю., Стрекозова И.П., Котелевская И.Т., 2016  
© «Актуальная инфектология», 2016  
© Заславский А.Ю., 2016

ным педиатрам. Частота рождения детей с синдромом Хантера составляет примерно 1 : 100 000–150 000 новорожденных. В настоящее время в мире насчитывается не более 2000 больных синдромом Хантера, 500 из которых живут в США, 30 пациентов — в Канаде, 6 — в Ирландии, 1 — в Новой Зеландии. По Украине, России официальная статистика отсутствует.

**Причины синдрома Хантера.** Развитие синдрома Хантера связано с мутацией гена идуронатсульфатазы (IDS), кодирующего лизосомный фермент идуронат-2-сульфатазу (I2S). Ген IDS картирован в локусе Xq28 на длинном плече X-хромосомы; в настоящее время известно более 150 различных его мутаций (точечные мутации, мелкие и крупные делеции, вставки, перестройки и пр.). Ген идуронат-2-сульфатазы локализуется на X-хромосоме человека (Xq28) и включает 9 экзон и 8 интронов. В настоящее время описано более 300 мутаций IDS [8, 9, 15]. В силу сцепленности наследования с X-хромосомой синдромом Хантера, как правило, страдают исключительно мальчики (XY). Гетерозиготные женщины в подавляющем большинстве случаев являются носителями мукополисахаридоза II типа без клинических проявлений, однако описано несколько случаев синдрома Хантера у девочек, связанных с новой мутацией или инактивацией второй, нормальной X-хромосомы. Мутации в гене IDS сопровождаются дефицитом или отсутствием фермента идуронат-2-сульфатазы, неполным расщеплением и накоплением в лизосомах клеток практически всех тканей и органов гликозаминогликанов — дерматансульфата и гепарансульфата, что приводит к токсическому эффекту, вызывающему воспалительную реакцию во всех органах-мишенях, где вышеуказанные мукополисахариды играют важную структурную роль (в коже, сухожилиях, кровеносных сосудах, сердечных клапанах и дыхательных путях). Воспаление реализуется путем активации фактора некроза опухоли и апоптоза клеток [8, 11].

**Классификация синдрома Хантера.** Степень выраженности клинических проявлений синдрома Хантера зависит от типа мутации в гене IDS. Так, крупные делеции и сложные перестройки, как правило, обуславливают развитие тяжелых форм синдрома Хантера. Для тяжелой степени (мукополисахаридоза типа IIА) характерно раннее развитие клинических симптомов (преимущественно в возрасте 18–36 месяцев), быстро прогрессирующее течение, выраженная умственная отсталость, полиорганное поражение. Пациенты с тяжелой формой синдрома Хантера погибают на втором десятилетии жизни. Среднетяжелая форма (мукополисахаридоз типа IIВ) составляет примерно 1/3 всех случаев патологии. Клинические проявления синдрома Хантера обычно возникают у детей в 3–8 (иногда 10–13) лет; интеллект обычно сохранен; продолжительность жизни при благоприятных условиях может достигать 50–60 лет. Пациенты с легкой формой синдрома Хантера могут успешно реализовать себя в профессиональной сфере и иметь здоровое потомство.

**Клинические проявления.** Как и другие мукополисахаридозы, синдром Хантера является клинически гетерогенным заболеванием [2, 12, 16]. Первые симптомы заболевания могут появиться как на первом году жизни, так и в более старшем возрасте, но чаще всего в возрасте 2–4 лет. При этом возможно быстрое или медленное прогрессирование болезни с развитием задержки роста, умеренных деформаций скелета и суставов, дисморфических черт лица, обструкции верхних дыхательных путей и рецидивирующих отитов. При тяжелых формах МПС II поражается центральная нервная система (ЦНС) (вариант IIА), прогрессирует умственная отсталость, больные к юношескому возрасту становятся беспомощными, прикованными к постели. При мягких формах МПС II (вариант IIВ) умственное развитие, как правило, не страдает, однако возможно развитие гидроцефалии, эпилепсии, наблюдаются изменения психики. Для взрослых больных с МПС II типа характерен так называемый туннельный синдром карпальной области, при котором возникают постоянная боль и дискомфорт в запястьях, ослабление и онемение рук, особенно ладоней [17].

Клинические проявления при МПС II типа могут быть разделены по системно. Дети с синдромом Хантера склонны к частой заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ), отитами, ларингитом, трахеитом, пневмониями; нередко у них отмечается обструктивное апноэ сна. Симптомы, связанные с лор-органами и дыхательной системой [14], обусловлены накоплением гликозаминогликанов в носоглотке и по ходу дыхательных путей. Тем не менее дети с синдромом Хантера не «вырастают» из этого, и инфекция становится постоянной (хронической), повторяющейся и требует лечения антибиотиками. Происходит также увеличение глоточных и небных миндалин, сужение трахеи и бронхов, утолщение голосовых связок и увеличение языка, что способствует обструкции верхних дыхательных путей. Голос становится хриплым, низким. Частым осложнением болезни является кондуктивная и нейросенсорная тугоухость. Кроме того, обструкция верхних дыхательных путей может сочетаться с рестриктивными заболеваниями легких, течение которых отягощают малые размеры грудной клетки и деформация скелета [10]. Сердечные проявления чаще связаны не только с аномальным накоплением дерматан- и гепарансульфата в сердце и кровеносных сосудах, но и возникают вторично, на фоне поражения легких и хронической гипоксии [7]. В связи с прогрессирующей дегенерацией клапанов сердца развиваются стеноз и/или недостаточность преимущественно митрального и аортального клапанов, но не исключается и вовлечение в патологический процесс всех клапанов. При ультразвуковом исследовании сердца у большинства больных определяется регургитация на различных клапанах. Костно-суставные изменения многочисленные и разнообразные [11, 12, 17]. Нередко наблюдаются сгибательные контрактуры и

тугоподвижность суставов конечностей, умеренная воронкообразная деформация грудной клетки, изменения таза. Возможно развитие кифоза, сколиоза, поясничного лордоза, характерна дисплазия тазобедренных суставов, с последующим развитием остеоартрита. В зависимости от скорости прогрессирования болезни отмечается нарушение роста. В первые годы жизни дети растут нормально, затем в возрасте 5 лет рост замедляется. Поражения глаз при МПС II типа представлены дискретными поражениями роговицы, пигментацией сетчатки, возможно снижение зрения, отек диска зрительного нерва [3]. Кожа у больных, как правило, плотная, умеренно выражен гипертрихоз. В некоторых случаях наблюдаются узелковые изменения на коже конечностей и спины. У больных с МПС II типа нередко диагностируют грыжи (пупочную, паховую), гепатоспленомегалию [11, 12]. Типичный фенотип включает в себя: низкий рост, короткую шею, макроцефалию, скафоцефалию, лицевые дисморфии (увеличение лобных бугров, густые брови, короткий нос, толстые губы), макроглоссию, аномалии зубов, шумное дыхание, диспропорциональное телосложение (укороченное туловище, выступающий живот, лордоз поясничного отдела позвоночника), «когтистую кисть», сгибательные контрактуры тазобедренных, коленных, локтевых суставов, тугоподвижность мелких и крупных суставов. Дети с синдромом Хантера внешне очень похожи друг на друга и напоминают братьев.

**Диагностика** МПС II типа базируется на комплексе клинических, инструментальных и лабораторных данных. В основе лабораторной диагностики лежит определение уровня гликозаминогликанов в моче, который позволяет установить диагноз МПС, но без дифференцировки типа [1]. Точная идентификация типа МПС возможна при определении активности идуронат-2-сульфатазы в лейкоцитах крови, культуре фибробластов кожи, сыворотке крови. Проведение ДНК-анализа затруднено в связи с многочисленными мутациями в гене IDS, однако позволяет провести пренатальный скрининг, если точно известна патологическая мутация в семье [1, 8, 11]. Генетическое консультирование дает возможность объяснить родителям риск рождения второго ребенка с МПС: если мать является носительницей мутантного гена МПС II типа, то при каждой последующей беременности риск рождения больного мальчика составляет 50 %, все родившиеся девочки будут здоровы, однако 50 % из них будут являться носительницами патологического гена и смогут передать его последующим поколениям.

**Дифференциальную диагностику** необходимо проводить с другими лизосомальными болезнями накопления со сходным фенотипом: МПС I, VI, VII типа, множественной сульфатазной недостаточностью, муколипидозами II и III типа и некоторыми другими [2, 17].

**Лечение** предусматривает специфическую и симптоматическую терапию [5, 13, 15]. Специфическое лечение направлено на ликвидацию ферментативного

дефицита IDS. Современный подход в этом направлении обеспечивают два метода: пересадка стволовых гемопоэтических клеток и заместительная ферментативная терапия (рекомбинантной человеческой идуронат-2-сульфатазой, препарат Elaprase в дозе 0,5 мг/кг еженедельно) [4, 11]. Разрабатываются также методы генной терапии. В то же время только ранняя диагностика и своевременно начатый комплекс терапевтических мероприятий, в том числе и ферментозаместительная терапия, позволяют стабилизировать основной патологический процесс, способствуют успешной социальной адаптации больных, улучшают качество и увеличивают продолжительность жизни пациентов.

**Прогноз и профилактика синдрома Хантера.** При быстром прогрессировании болезни с вовлечением ЦНС больные обычно погибают в возрасте 10–15 лет, при мягких формах МПС II типа продолжительность жизни может составить 50 и более лет при соответствующем лечении [2, 16]. На сегодняшний день серьезную проблему для больных с синдромом Хантера представляет своевременное получение жизненно необходимого препарата элапраза из-за его высокой стоимости. Дети с синдромом Хантера нуждаются в наблюдении различных специалистов: детского генетика, педиатра, детского кардиолога, детского невролога, эпилептолога, детского офтальмолога, детского отоларинголога, детского хирурга, детского ортопеда.

Основным методом профилактики синдрома Хантера является медико-генетическое консультирование супружеских пар, имеющих вероятность рождения больного ребенка, а также проведение дородовой диагностики. Следует знать, что у больных с синдромом Хантера рождаются здоровые сыновья, а дочери выступают облигатными носителями мутантного гена.

#### **Приводим собственное наблюдение**

Больной Д., 1992 г.р., проживающий в г. Ровеньки, инвалид I группы, находился на стационарном лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) № 2 и пульмонологическом отделении Луганской областной клинической больницы с 28.05.2015 по 14.06.2015 с диагнозом «мукополисахаридоз II типа, синдром Хантера. Хронический бронхит, тяжелое обострение, катарально-гнойный эндобронхит 2-й степени. Бронхообструктивный синдром. Дыхательная недостаточность II степени. Адгезивный двусторонний отит. Аденоиды III степени». Сопутствующий диагноз «хронический панкреатит с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы, компенсированное пищеварение, нестойкая ремиссия. Гепатоспленомегалия. Тяжелая умственная отсталость, имбецильность глубокой степени с эмоционально-волевыми расстройствами по торпидному типу».

Доставлен из Ровеньковской центральной городской больницы в приемное отделение с жалобами на



чувство нехватки воздуха, одышку смешанного характера при минимальной физической нагрузке, кашель с трудноотделяемой слизисто-гнойного характера мокротой, гипертермию до 40 °С с 25.05.2015, возбуждение и беспокойство.

Из анамнеза заболевания: диагноз «мукополисахаридоз II типа (синдром Хантера)» выставлен в 1996 году в медико-генетическом центре Луганской областной детской клинической больницы. Со слов матери, в течение жизни отмечает частые респираторные инфекции, которые сопровождаются длительным кашлем и одышкой. Заболел 25 мая 2015 г.: повысилась температура до 40 °С, через 3 дня присоединились заложенность носа и ринорея, интенсивный, непродуктивный кашель. С 25.05.2015 принимал азитромицин по 500 мг 1 раз в сутки, с 27.05.2015 участился кашель, усилилась одышка, появились приступы нехватки воздуха. Обратился за медицинской помощью в Ровеньковскую ЦГБ, дано направление в ЛРКБ, госпитализирован в связи с тяжестью состояния в ОРИТ № 2.

Страховой анамнез: инвалид детства по основному заболеванию, с 1996 года инвалид I группы бессрочно. Из анамнеза жизни известно: ребенок от второй беременности, вторых срочных родов. У матери во время беременности отмечался кольпит, эрозия шейки матки, анемия беременной с 27 недель. Угрозы прерывания беременности не отмечалось. Роды в сроке 37 недель, ягодичное предлежание. Ребенок родился с массой 2990 г, длиной тела 49 см, окружностью головы 33 см, окружностью груди 31 см. Закричал сразу, оценка по шкале Апгар 8/8.

Перенесенные заболевания: тимпанопункции по поводу отита дважды. Трижды грыжесечение (паховая грыжа, пупочная грыжа, пахово-мошоночная грыжа). С 2012 года присоединились эпилептические приступы.

При объективном осмотре пациента отмечалась макроцефалия (рис. 1), лицевые дисморфии: увеличенные лобные бугры, плоская переносица, короткая спинка носа, толстые губы, гиперплазия десен,



Рисунок 1. Внешний вид пациента Д.

макроглоссия (со слов матери, более грубые черты лица стали заметны со второго года жизни); короткая шея, со стороны позвоночника кифосколиоз, поясничный гиперлордоз, бочкообразная грудная клетка, тугоподвижность и ограничение объема движений в плечевых, лучезапястных (рис. 2), локтевых, голеностопных (рис. 3), коленных суставах, контрактуры лучезапястных и голеностопных суставов; умеренно выраженный гипертрихоз на спине,



Рисунок 2. Патология лучезапястных суставов



Рисунок 3. Патология голеностопных суставов

конечностях. Обращали на себя внимание заложенность носа, шумное дыхание, обусловленные аденоидными вегетациями III степени. Живот увеличен в объеме. При пальпации выявлено увеличение печени (+5 см от реберной дуги по среднеключичной линии) и селезенки (+3 см).

Объективно при поступлении определялось общее состояние как тяжелое, обусловленное дыхательной недостаточностью. Кожные покровы цианотичны, умеренно влажные, чистые. Периферических отеков нет. Дыхание шумное, стридорозное. Аускультативно выслушивалось жесткое дыхание, масса сухих различных по тембру хрипов с обеих сторон, частота дыхательных движений 30 в 1 минуту. Сатурация кислорода — 88–90 %. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, частота сердечных сокращений (ЧСС) — 120 в 1 минуту. Артериальное давление (АД) — 120/80 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень выступает из-под края реберной дуги +2 см. Стул и диурез не нарушены. Периферических отеков нет.

## Обследования

Анализ крови клинический от 28.05.2015: Нб — 128 г/л; эритроциты —  $4,33 \times 10^{12}$ /л; цветовой показатель — 0,9; лейкоциты —  $1,9 \times 10^9$ /л; палочкоядерные — 16 %, сегментоядерные — 66 %, эозинофилы — 0 %, лимфоциты — 14 %, моноциты — 4 %; скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — 30 мм/ч.

Анализ крови клинический от 02.06.2015: Нб — 140 г/л; эритроциты —  $4,82 \times 10^{12}$ /л; цветовой показатель — 0,87; лейкоциты —  $3,9 \times 10^9$ /л; палочкоядерные — 4 %, сегментоядерные — 32 %, эозинофилы — 1 %, лимфоциты — 51 %, моноциты — 8 %; СОЭ — 15 мм/ч.

Биохимический анализ крови от 02.06.2015: общий билирубин — 4,6 мкмоль/л; аспаратаминотрансфераза — 0,25; общий белок — 60 г/л; а/г коэффици-

циент — 0,86, сахар крови — 4,0 ммоль/л. RW крови от 04.06.2015 — отрицательно.

Анализ мокроты общий: серо-белая, слизистая, средневязкая; эпителий бронхов — местами; альвеолярные макрофаги — немного; лейкоциты — 1/4 в п/зрения; эритроциты — единичные; АК, КУП (кислотоустойчивые палочки), пневмоцисты — не обнаружены.

Анализ мочи клинический от 02.06.2015: желтая, прозрачная, кислая, 1010, белок — 0,049 г/л, сахар — нет, эпителий — много, лейкоциты — 1–3 в п/зрения; слизь — увеличенное количество.

Фибробронхоскопия (ФБС) от 28.05.2015. Заключение: катарально-гнойный эндобронхит II степени. Бронхообструкции на момент осмотра нет.

Электрокардиография (ЭКГ) от 02.06.2015. Заключение: умеренные диффузные изменения миокарда. Синусовая тахикардия. Низковольтная ЭКГ.

Эхокардиоскопия от 02.06.2015. Заключение: умеренная дилатация правого желудочка (ПЖ) с признаками объемной его перегрузки. Кинетика левого желудочка, клапанный аппарат без особенностей. Давление в ПЖ до 30 мм рт.ст.

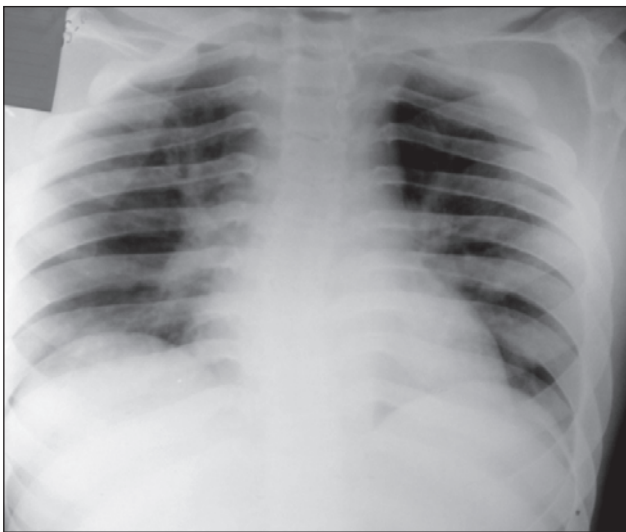
ФБС от 03.06.2015. В трахеобронхиальном дереве содержится умеренное количество гнойной мокроты. Санация.

Рентгенограмма органов грудной клетки от 26.05.2015: легочные поля обычной прозрачности без патологических теней. Легочный рисунок усилен в прикорневых отделах, деформирован по смешанному типу с двух сторон. Корни легких малоструктурны, расширены. Синусы свободные. Куполы диафрагмы четкие, ровные. Сердечная тень без особенностей. Заключение: рентген-признаки бронхита (рис. 4).

Консультация гастроэнтеролога от 03.06.2015. Диагноз «хронический панкреатит с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы, компенсированное пищеварение, нестойкая ремиссия. Гепатоспленомегалия». Рекомендовано: диета стол № 15. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости в плановом порядке по месту жительства. Креон 10 тысяч ЕД по 1 таблетке 3–4 раза в день во время еды.

Консультация отоларинголога от 03.06.2015. Диагноз «адгезивный двусторонний отит. Аденоиды III степени». Удалена серная пробка.

В отделении получал лечение: стол № 15, дыхательная гимнастика, вибрационный массаж грудной клетки, цефтриаксон 1,0 2 р/сут, раствор моксина 400 мг 1 раз в день внутривенно капельно № 5, раствор аскорбиновой кислоты 10% 2,0 2 р/сут внутримышечно, раствор дексаметазона 4 мг внутривенно капельно № 5, раствор анальгина 50% 2,0 и димедрола 1% 1,0 внутримышечно при температуре выше 38 °С, грудной эликсир по 20 капель 3 р/день, небулайзерная терапия с раствором беродуала 10 капель 2 р/день, витрум 1 таблетка 1 раз в день, линекс по 1 капсуле 3 р/день.



**Рисунок 4.** Рентгенография органов грудной клетки больного Д.

Выписывается из отделения в стабильном состоянии. При аускультации выслушивается дыхание везикулярное с жестким оттенком, хрипов нет, частота дыхательных движений — 18 в 1 минуту. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, ЧСС — 80 в 1 минуту. АД — 120/80 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень выступает из-под края реберной дуги +2 см. Стул и диурез не нарушены. Периферических отеков нет.

Рекомендовано: диспансерное наблюдение терапевта по месту жительства. Оздоровление в санатории-профилактории по месту жительства. Продолжить прием: грудной эликсир по 20 капель 3 раза в день, лоратадин 10 мг 1 таблетка 1 раз в день 10 дней, эреспал 80 мг по 1 таблетке 3 раза в день 10 дней, поливитамины 1 раз в день до 1 месяца 4 раза в год. Креон 10 тысяч ЕД 1 таблетка 3–4 раза в день во время еды. Массаж грудной клетки, дыхательная гимнастика. Анализ крови и мочи клинический через 7–10 дней. Противогриппозная вакцинация 1 раз в год (сентябрь, первая половина октября).

## Выводы

Пациенты с синдромом Хантера склонны к частой заболеваемости ОРВИ, отитами, ларингитом, трахеитом, пневмониями, что требует частого лечения антибиотиками. Склонность к частым бактериальным инфекциям отягощается обструктивными изменениями за счет увеличения глоточных и небных миндалин, сужения трахеи и бронхов, утолщения голосовых связок и увеличения языка. Кроме того, обструкция верхних дыхательных путей отягощена малыми размерами грудной клетки и деформацией скелета. Нередко у таких пациентов отмечается обструктивное апноэ сна. К симптоматической терапии респираторных расстройств у больных с синдромом Хантера относятся кислородные ингаляции, которые назначают по мере необходимости в течение дня или постоянно ночью, пока человек с синдромом Хантера спит. Использование дыхательных устройств, например СРАР (постоянное положительное давление в дыхательных путях) или ВiРАР (двухуровневое положительное давление в дыхательных путях) с кислородом или без него, у людей с апноэ во сне может улучшить сон и снизить риск сердечной недостаточности, вызванной низким содержанием кислорода в крови ночью.

## Список литературы

1. Воскобоева Е.Ю. ДНК-диагностика наследственных мукополисахаридозов / Е.Ю. Воскобоева // *Мед. генетика*. — 2006. — Т. 5, № 10. — С. 33-37.
2. Краснопольская К.Д. Наследственные лизосомные болезни. — М.: Информационное письмо, 2002. — С. 5.
3. Семячкина А.Н. Мукополисахаридозы у детей / А.Н. Семячкина, П.В. Новиков // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2007. — № 4. — С. 22-29.

4. Супотницкий М.В. Генетические ограничения эффективности и безопасности массовых вакцинаций населения / М.В. Супотницкий // *Актуальная инфектология*. — 2015. — № 1. — С. 100-115.
5. Темин П.А. Болезни накопления, сопровождающиеся нарушением нервно-психического развития. Наследственные нарушения нервно-психического развития детей. Руководство для врачей / Под ред. П.А. Темина, Л.З. Казанцевой. — М.: Медицина, 2001. — С. 139-49.
6. Ashworth J.L. The ocular features of the mucopolysaccharidoses / J.L. Ashworth [et al.] // *Eye*. — 2006. — № 20. — P. 553-563.
7. Baehner F. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany / F. Baehner [et al.] // *J. Inherit. Metab. Dis.* — 2005. — № 28. — P. 1011-1017.
8. Clarke L.A. Idursulfase for the treatment of mucopolysaccharidosis II / L.A. Clarke // *Expert Opin. Pharmacother.* — 2008. — № 9(2). — P. 311-7.
9. Dangel J. Cardiovascular changes in children with mucopolysaccharide storage diseases and related disorders: clinical and echocardiographic findings in 64 patients / J. Dangel // *Eur. J. Pediatr.* — 1998. — № 157. — P. 534-538.
10. Hopwood J.J. Molecular basis of mucopolysaccharidosis type II: mutations in the iduronate-2-sulphatase gene / J.J. Hopwood [et al.] // *Hum. Mutat.* — 1993. — № 2(6). — P. 435-42.
11. Isogai K. Mutation analysis in the iduronate-2-sulphatase gene in 43 Japanese patients with mucopolysaccharidosis type II (Hunter disease) / K. Isogai [et al.] // *J. Inherit. Metab. Dis.* — 1998. — № 21(1). — P. 60-70.
12. Kamin W. Diagnosis and management of respiratory involvement in Hunter syndrome / W. Kamin // *Acta Paediatr. Suppl.* — 2008. — № 97(457). — P. 57-60.
13. Martin R. Recognition and diagnosis of mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome) / R. Martin [et al.] // *Pediatrics*. — 2008. — № 121(2). — P. 386.
14. Neufeld E.F. The mucopolysaccharidoses / E.F. Neufeld, J. Muenzer // *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. — New York, 2001.
15. Peining L. Biochemical and molecular analysis in a patient with the severe form of Hunter syndrome after bone marrow transplantation / L. Peining, J.N. Thompson, G. Hug et al. // *Am. J. Med. Genet.* — 1996. — № 64. — P. 531-5.
16. Simmons M.A. Otorhinolaryngological manifestations of the mucopolysaccharidoses / M.A. Simmons [et al.] // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* — 2005. — № 69. — P. 589-592.
17. Shire Human Genetic Therapies / Inc. Elaprase product information. — Cambridge. — MA: Shire Human Genetic Therapies, Inc. October, 2007.
18. Timms K.M. 130 kb of DNA sequence reveals two new genes and a regional duplication distal to the human iduronate-2-sulfate sulfatase locus / K.M. Timms [et al.] // *Genome Res.* — 1995. — № 5(1). — P. 71-78.
19. Wraith J.E. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy / J.E. Wraith [et al.] // *Eur. J. Pediatr.* — 2008. — № 167(3). — P. 267-277.

Получено 05.09.16 ■



Ватанська І.Ю., Стрекозова І.П., Котелевська І.Т.  
Луганська обласна клінічна лікарня, м. Луганськ

### МУКОПОЛІСАХАРИДОЗ II ТИПУ В ПРАКТИЦІ ТЕРАПЕВТА

**Резюме.** Стаття присвячена одній із спадкових хвороб — мукополісахаридозу II типу, що розвивається в результаті дефіциту лізосомальних ферментів і призводить до порушення катаболізму основної речовини сполучної тканини — вуглеводної частини молекули мукополісахаридів (глікозаміногліканів). При цьому в тканинах (переважно у фібробластах і мезенхімальних клітинах) накопичуються хондроїтинсульфат В і/або гепаранмоносульфат, що веде до неповноцінної будови сполучної тканини, викликає грубі клітинні зміни і виникнення характерної клінічної картини. До особливостей їх клінічної картини належать різноманіття проявів, залучення в патологічний процес багатьох органів і систем, різний

вік початку хвороби, з чим і пов'язані труднощі в діагностиці цих захворювань. За наявності вираженого клінічного поліморфізму (інфантильні, ювенільні, дорослі форми) всі лізосомальні хвороби характеризуються прогресивним перебігом і в більшості своїй призводять до ранньої інвалідизації і передчасної смерті. У світі найбільш часто зустрічається мукополісахаридоз II типу — синдром Хантера. Автори наводять власне клінічне спостереження і вказують на особливості перебігу респіраторної патології у даній категорії дорослих пацієнтів.

**Ключові слова:** спадкові захворювання, мукополісахаридоз, синдром Хантера.

Vatanskaya I.Y., Strekozova I.P., Kotelevskaya I.T.  
SI «Lugansk Regional Clinical Hospital», Lugansk

### MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE II IN THE PRACTICE OF THE PHYSICIAN

**Summary.** The article is devoted to one of the hereditary diseases — mucopolysaccharidosis type II, which is caused by deficiency of lysosomal enzymes, which leads to the catabolism disorder of the basic substance of the connective tissue mucopolysaccharide molecules — carbohydrate portion (glycosaminoglycans). The tissues (mainly the fibroblasts and mesenchymal cells) accumulate chondroitin sulphate and/or heparanmonosulfate that leads to defective structure of connective tissue, causing gross cellular changes and the development of typical clinical picture. The peculiarities of their clinical manifestations involve manifold of clinical signs, involvement of many organs and systems in the

pathological process, different age of onset of the disease that complicate the diagnosis of these diseases. If there is any marked clinical polymorphism (infantile, juvenile, adult forms) all lysosomal diseases are characterized by progressive course, and most of them lead to early disability and premature death. The mucopolysaccharidosis II type as Hunter syndrome is widely spread in the world. The authors present their own clinical observation and indicate the characteristics of the course of respiratory disease in this group of adult patients.

**Key words:** hereditary diseases, mucopolysaccharidosis, Hunter syndrome.