

Орфанні захворювання (мукополісахаридози) та ураження серцево-судинної системи. Огляд літератури

Висвітлено актуальні питання патології серцево-судинної системи при мукополісахаридозах. Ураження серця і судин є основною ознакою цих захворювань, що часто мають летальний наслідок. Патологія серця, яку реєструють при мукополісахаридозах усіх типів, особливо виразна у хворих із такими клінічними варіантами, як синдроми Гурлер, Хантера і Марото-Ламі. Характерними ознаками розладів функціонування серцево-судинної системи вважають потовщення клапанів з розвитком їх дисфункції (особливо лівих відділів серця), гіпертрофію міокарда, порушення провідності, ураження коронарних артерій, артеріальну гіпертензію. Наголошено на труднощах клініко-функціонального дослідження серцево-судинної системи таких пацієнтів, що зумовлено наявністю фізичних та інтелектуальних обмежень, а також поступовим наростанням симптоматики. Для лікування серцево-судинної патології при мукополісахаридозах застосовують медикаментозні та хірургічні методи, зокрема замісну ферментотерапію і трансплантацію стовбурових клітин.

Одним з пріоритетних напрямів у лікуванні мукополісахаридозів вважають генотерапію. Значних успіхів досягнуто при використанні вірусних векторів в експериментах на мишах з мукополісахаридозом VII типу. Основою профілактики мукополісахаридозів є медико-генетичне консультування сімей і пренатальна діагностика з використанням молекулярно-генетичних методів (наприклад, ДНК-діагностики). Рання діагностика і своєчасне патогенетичне лікування мукополісахаридозів запобігатимуть інвалідизації хворих та сприятимуть адекватній інтеграції їх у суспільство, а ефективне медико-генетичне консультування сімей дасть змогу істотно знизити частоту нових випадків цих тяжких спадкових захворювань.

Ключові слова:

лізосомні хвороби накопичення, мукополісахаридози, серцево-судинна система, діагностика, лікування.

Хронічна серцева недостатність (ХСН) — актуальна проблема сучасної медицини у зв'язку з широкою поширеністю, прогресуючим перебігом і несприятливим наслідком. Як свідчать результати аналізу даних обстежених європейської популяції, здебільшого розвиток ХСН спричинений ішемічною хворобою серця, артеріальною гіпертензією, міокардитом, порушенням ритму, дилатаційною і гіпертрофічною кардіоміопатією [31].

Є велика група (близько 800) спадкових хвороб обміну речовин, пов'язаних з порушенням обмінних реакцій [35], за яких клінічна маніфестація ураження серця відбувається у віці 30—40 років. Вони належать до найскладніших захворювань, помилки у діагностиці яких часто трапляються у педіатричній практиці та при лікуванні пацієнтів дорослого віку. За даними масового скринінгу, їх частота становить 1 : 500—1 : 1000 живонароджених [35]. Ці успадковані стани називають також хворобами накопичення.

Однією з найпоширеніших нозологічних форм хвороб накопичення є мукополісахаридози. За цієї патології внаслідок недостатності



**С. М. Пивовар¹,
Ю. С. Рудик¹,
Л. В. Паніна²,
О. Б. Кротова¹**

¹ ДУ «Національний Інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», Харків

² Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Пивовар Сергій Миколайович
д. мед. н., ст. наук. співр.
E-mail: sn_p@ukr.net

Стаття надійшла до редакції
25 жовтня 2021 р.

© Український терапевтичний журнал, 2021
© С. М. Пивовар, Ю. С. Рудик, Л. В. Паніна,
О. Б. Кротова, 2021

лізосомних ферментів порушується катаболізм важливого компонента основної речовини міжклітинного простору сполучної тканини — глікозаміногліканів, відбувається їх накопичення в лізосомах, що призводить до грубих структурно-функціональних змін, насамперед на клітинному рівні, та формування характерної клінічної картини з прогресуючим перебігом.

Мета огляду — проаналізувати дані літератури щодо ураження серцево-судинної системи у хворих з мукополісахаридозами.

Згідно з даними літератури із типів мукополісахаридозів найчастіше трапляються синдроми Гурлер і Хантера (I та II типи відповідно). Перший тип об'єднує три клінічних варіанти синдрому: Гурлер, Гурлер-Шейє і Шейє. Синдром Хантера характеризується рецесивним, зчепленим з хромосомою X успадкуванням, інші типи захворювання успадковуються аутосомно-рецесивно.

Синдрому Гурлер властиві найвища частота трапляння, рання (у перші місяці життя) маніфестація, найтяжчі клінічні вияви і менша тривалість життя хворого [40].

Характерними особливостями синдрому Гурлер-Шейє (IH/S-тип мукополісахаридозу) є пізніша поява симптомів (на 1–2-му році життя), менша тяжкість, більша тривалість життя та нормальний або незначно знижений інтелект. Хворі зазвичай адекватно соціально адаптовані, успішно навчаються у загальноосвітній школі, нерідко мають хобі та здобувають середню спеціальну чи вищу освіту (найчастіше — гуманітарну).

Для синдрому Шейє (IS-тип мукополісахаридозу) властиві порівняно легший перебіг хвороби, м'які вияви краніофасіального дисморфізму за типом гаргоїлізму, нормальний інтелект. Хворі зазвичай добре інтегровані у суспільство, навіть можуть мати вчені звання, обіймати керівні посади, а також вступати у шлюб і мати здорове потомство.

Синдром Хантера за тяжкістю клінічної симптоматики поділяють на дві форми: легку і тяжку. Хворі з тяжкою формою перебігу мають грубу розумову відсталість та меншу тривалість життя (зазвичай не більше 15–16 років). Діти з легкою формою захворювання характеризуються нормальним інтелектом, більшою тривалістю життя (≥ 50 років), можуть навчатися за загальноосвітньою програмою, успішно закінчити вищі навчальні заклади і працювати за фахом, а також вступати у шлюб та мати здорове потомство [46].

Усі чотири різновиди синдрому Санфіліпо (типи IIIA, IIIB, IIIC, IIID) належать до найтяжчих форм патології. У слов'янській популяції найчастіше трапляється тип IIIA, а випадків

мукополісахаридозу типу IIID не зареєстровано взагалі. Захворювання характеризується грубим зниженням інтелекту, порівняно незначним ураженням життєво важливих органів і систем організму. За результатами обстежень, клінічно типи синдрому Санфіліпо не відрізняються [37].

Ознаками синдрому Моркіо (типи IVA і IVB) є диспропорційна карликовість і рахітоподібні зміни скелета. Інтелект нормальний, що сприяє інтеграції індивідів у суспільство [37].

Для синдрому Марото—Ламі (мукополісахаридоз VI типу) характерні карликовий зріст з вираженими змінами опорно-рухового апарату, патологічні зміни серцево-судинної системи, паренхіматозних органів, очей, вади слуху та нормальний інтелект. Виділяють дві форми хвороби — легку і тяжку [40].

Ураження серцево-судинної системи є основною ознакою мукополісахаридозів усіх типів. Зміни можуть мати різноманітний характер.

Перші кардіологічні обстеження хворих з мукополісахаридозами проведено близько 50 років тому. З того часу проблема не втратила актуальності [25, 39]. Установлено, що перше місце за частотою, термінами маніфестації, тяжкістю перебігу і ступенем залучення у патологічний процес серцево-судинної системи посідають I, II та VI типи мукополісахаридозів, тоді як у пацієнтів з III і IV типами (синдром Санфіліпо і Моркіо відповідно) ці зміни трапляються значно рідше [1, 8, 10, 27]. Занадто мала поширеність мукополісахаридозу VII типу (синдром Слая) не дала змоги визначити частоту ураження серця.

Аналіз причин летального наслідку у хворих з різними типами мукополісахаридозів, які не отримували патогенетичної терапії, виявив, що смерть найчастіше наставала у результаті дихальної недостатності або хвороб серця та кровоносних судин [21]. Серед останніх передумов найбільш значущі — серцева недостатність, раптова смерть від аритмії (зокрема повна атріовентрикулярна блокада) [7] та оклюзія коронарних артерій [19].

Ураження серця та судин при мукополісахаридозах тривалий час не супроводжується характерною клінічною симптоматикою і тому залишається не діагностованим. Це спричиняє істотне зниження фактичної частоти серцево-судинних захворювань за таких умов. Так, лише 6 із 26 пацієнтів з мукополісахаридозами та ехокардіографічними ознаками ураження відділів серця мали клінічні вияви з боку серцево-судинної системи [27]. Це свідчить про важливість і необхідність проведення повного кардіологічного обстеження після встановлення хворим відповідного діагнозу [4].

Частота і тяжкість ураження серця

Відомо, що особи з різними типами мукополісахаридозів (переважно з I, II і VI) схильні до розвитку тяжкої серцево-судинної патології, поширеність таких подій дуже висока — від 60 до 100 % [2, 47]. Існує прямий зв'язок між ураженням клапанного апарату серця та порушенням катаболізму дерматансульфату. Саме такі зміни метаболізму спостерігаються за умов становлення мукополісахаридозу I типу з урахуванням трьох його клінічних варіантів, а також синдромів Хантера і Марото—Ламі (II і VI типи). Формування інших синдромів, зокрема Санфіліпо та Моркіо, пов'язане з накопиченням гепарансульфатів і кератансульфатів відповідно [1, 8].

В осіб з першим клінічним варіантом мукополісахаридозу I типу (синдром Гурлер) серцева патологія зазвичай розвивається у ранньому віці та швидко прогресує [17], тоді як при синдромах Гурлер—Шейє і Шейє ознаки ураження серця виявляються значно пізніше та характеризуються легшим і повільнішим перебігом [42]. У такий спосіб дослідниками наголошується, що прогресивність перебігу, властива всім типам мукополісахаридозів, стосується насамперед характеру серцевих розладів, частота і тяжкість яких збільшуються з віком хворого [1].

При мукополісахаридозах ураження клапанів серця є характерною патологією. Вона має прогресуючий характер і реєструється у 60—90 % пацієнтів [1]. Так, потовщення клапанів з розвитком дисфункції спостерігається в усіх хворих з тяжкою формою мукополісахаридозу VI типу [15], у більш ніж 80 % осіб з трьома клінічними варіантами I типу відповідного захворювання [45] та у 57 % пробандів із синдромом Хантера (II тип) [50]. У більшості досліджень повідомляється, що клапанна регургітація є поширенішою за стеноз. Ураження мітрального клапана трапляється частіше на відміну від аортального. Загалом залучення у патологічний процес клапанів лівих відділів серця за виявами є значущішим [50].

Клапанний стеноз або недостатність призводять до перевантаження об'єму лівих передсердя і/або шлуночка, дилатації та гіпертрофії останнього і зрештою — до систолічної і діастолічної дисфункції. Ретроспективне спостереження за пацієнтами з різними типами мукополісахаридозів виявило, що гіпертрофія лівого шлуночка та діастолічна дисфункція виявляються на ранніх стадіях основного захворювання, тоді як дилатація шлуночків і систолічна дисфункція характерні для пізніх стадій. Результати патоморфологічного дослідження стулок мітрального клапана у хворих з мукополісахаридозами свідчать про їх помітне дифузне потовщення

та істотне ущільнення (хрящоподібна консистенція). Сухожильні нитки клапана вкорочені, папілярні м'язи потовщені, що призводить до обмеження рухливості стулок. Кальцієві депозити зазвичай виявляють у ділянці мітрального кільця [21]. Аналогічна картина спостерігається з боку аортального клапана: відбувається прогресивне його потовщення і дисфункція. Зазначені патологічні зміни спричиняють недостатність і/або стеноз, які легко визначають за допомогою доплерівського сканування — двовимірної ехокардіографії [29]. Такі порушення реєструють зазвичай на пізній стадії захворювання.

Ураження коронарних артерій

Звуження коронарних артерій і/або оклюзії описано у хворих з усіма типами мукополісахаридозів [24]. Найчастіше ця патологія трапляється при синдромах Гурлер і Хантера (I та II типи). Зокрема у хворих з першим клінічним варіантом синдрому Гурлер спостерігали дифузну проліферацію інтими великих епікардіальних коронарних артерій та звуження їх просвіту внаслідок відкладання глікозаміногліканів [5].

Апікальні аневризми лівого шлуночка та оклюзії коронарних артеріол характерні для мукополісахаридозів II і VI типу (синдроми Хантера і Марото—Ламі) [24].

Інші судинні аномалії

У пацієнтів з мукополісахаридозами виявлено збільшення товщини стінки великих судин зі звуженням або розширенням їх діаметра [5]. Так, дифузне звуження грудного та черевного відділів аорти мало місце у 30 % осіб із захворюванням I та II типу, часто це потребувало хірургічного втручання [5]. Внаслідок розвитку зазначених судинних реакцій поширена артеріальна гіпертензія [6], яку значно рідше виявляють серед осіб з іншими типами цієї хвороби, зокрема із синдромом Марото—Ламі [11].

Описано розширення висхідної аорти, що супроводжувалося значним зменшенням її еластичності при мукополісахаридозі I типу [34]. Це пов'язують із впливом глікозаміногліканів на тропоеластин, унаслідок чого знижується вміст еластину [16].

Серед причин дилатації аорти розглядають також посилення деградації еластину під впливом матричної металопротеїнази-12 і/або катепсину S, що підтверджено на експериментальних тваринах із захворюванням I та VII типу [28].

Порушення ритму і провідності

При мукополісахаридозах порушення провідності серця найчастіше (44 %) реєструють

у пацієнтів з VI типом захворювання, значно рідше (7%) – з I типом [46]. За цих умов задокументовано розвиток повної атріовентрикулярної блокади з необхідністю імплантації кардіостимулятора у пробандів з II, III та VI типом хвороби [10]. Описано клінічний випадок фіброзу провідної системи серця з інфільтрацією глікозаміногліканами з раптовим летальним наслідком при захворюванні VI типу [23].

Роль глікозаміногліканів у генезі серцево-судинних порушень. Відомо, що порушення катаболізму глікозаміногліканів зі збільшенням інфільтрації ними тканин серця і судин є причиною розвитку значних структурно-функціональних змін [7]. Така клінічна ситуація особливо характерна для хворих із синдромом Гурлер.

У складі клапанного апарату серця (стулки, кільце і сухожилні хорди), ендокарда, міокарда, коронарних артерій, аорти і провідної системи [18] унаслідок накопичення глікозаміногліканів спостерігається наявність вакуолізованих клітин зі збільшеною цитоплазмою [4]. Такі клітини («чисті», або клітини Гурлер) виявляють зокрема при гістологічному дослідженні [4].

Відомо, що глікозаміноглікани, як і протеоглікани, – це складові міжклітинного матриксу, їх функціональна роль полягає у забезпеченні міжклітинних взаємодій, підтриманні форми клітин при формуванні тканин тощо. Гепаран, дерматан, хондроїтин- і кератансульфати є нормальними компонентами клапанів серця та магістральних судин [13, 26]. Дефіцит специфічного ферменту, який бере участь у послідовному розщепленні цих молекул, призводить до розвитку патологічного процесу. Так, доведено причетність порушеного катаболізму протеогліканів до генезу міксоматозу мітрального клапана [12], аневризми аорти [44], атеросклерозу судин [32]. Розвиток клапанної патології серця у хворих з мукополісахаридозами I, II і VI типу зумовлений також накопиченням глікозаміногліканів, переважно дерматансульфату [27].

Механізми, за допомогою яких нагромадження глікозаміногліканів і протеогліканів та наявність «чистих» клітин впливають на функціонування серця і судин при мукополісахаридозах, мало досліджено. Існує декілька гіпотез, зокрема, що «чисті» клітини є CD68⁺, маркером макрофагів, індукують розвиток запалення шляхом активації Toll-подібного рецептора 4-го типу [41].

Діагностика мукополісахаридозів ґрунтується на клінічній картині, результатах генетичного тестування та рівні метаболітів (дерматансульфат, гепарансульфат, хондроїтин 4-сульфат, хондроїтин-6-сульфат, кератансульфат) у сечі [36].

Діагностика патології серцево-судинної системи при мукополісахаридозах. Повне обстеження пацієнта має передбачати дослідження пульсу та вимірювання артеріального тиску на обох верхніх і нижніх кінцівках (це важливо при судинних патологіях, зокрема при коарктації аорти), а також ретельній аускультатії серця та легень. Провести як комплексне кардіологічне обстеження (наприклад, дослідження яремних вен), так і визначення симптомів гепатоспленомегалії, не завжди можливо, наприклад, якщо у хворого коротка шия чи збільшені внутрішні органи. Множинний дизостоз і контрактури суглобів ускладнюють вимірювання артеріального тиску. Вислуховування тонів серця часто ускладнене, якщо у пацієнта недостатність дихання (воно хрипке, нерівне тощо).

Вміння оцінити аускультативну картину серця за таких умов має важливе значення. Відомо, що відсутність шумів не може бути надійною ознакою відсутності патології та не заперечує наявності вад клапанів серця: стенози, як і регургітація легкого та помірного ступеня, часто не супроводжуються змінами при аускультатії [9].

Трансторакальна ехокардіографія забезпечує надійне вимірювання розмірів камер шлуночків (при систолічному вигнанні та діастолічному наповненні), товщини міжшлуночкової перегородки і задньої стінки, маси міокарда. Показники розраховують з урахуванням відносної площі поверхні тіла.

За допомогою ехокардіографії можуть бути визначені точні параметри скоротливої функції лівого шлуночка (фракції укорочення та викиду). Допплерівські показники потоку крові крізь клапани серця дають змогу диференціювати стенози і регургітації, а також оцінити стан правого шлуночка та величину тиску в легеневій артерії [9].

Однак, незважаючи на переваги, ехокардіографія дає лише обмежену інформацію про стан коронарних артерій. Так, у деяких випадках трансторакальну ехокардіографію важко провести через наявність у хворого сколіозу чи емфіземи легень. За таких умов **крізьстравохідна ехокардіографія** є інформативнішою.

Магнітно-резонансну та комп'ютерну томографію вважають методами, які мають велику діагностичну цінність при дослідженні серцево-судинної системи у дорослих хворих з мукополісахаридозами [30]. Картина коронарної артеріопатії у цих пацієнтів дуже відрізняється від такої при ішемічній хворобі серця [49].

Лікування уражень серцево-судинної системи при мукополісахаридозах. Проведення лікувальних заходів (симптоматична медикаментозна та хірургічна допомога, ферментозамісна терапія, трансплантація гемопоетичних стовбурових

клітин) залежить від типу мукополісахаридозу [14, 43]. Якщо симптоматична медична допомога полягає у лікарській терапії (зокрема при лікуванні серцевої недостатності) та кардіохірургії, то патогенетична терапія (трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин і ферментозамісна терапія) спрямована на відновлення функції ферменту для поступової зупинки прогресування захворювання.

Відомо, що патогенетична корекція подовжує тривалість життя і поліпшує клінічний стан пацієнта. Існують препарати ферментозамісної терапії для лікування мукополісахаридозів I типу (ларонідаза), II типу (ідурсульфаз) та VI типу (галсульфаз) [36]. Тривають клінічні випробування генноінженерного препарату для лікування хворих з IVA типом захворювання — синдромом Моркіо А [37]. Загальні принципи такої терапії ґрунтуються на відновленні рівня ензиматичної активності, достатньої для гідролізу накопичених субстратів, а також запобіганні їх подальшому нагромадженню. Препарати вводять парентерально [37].

Доведено, що тривале застосування ферментозамісної терапії може поліпшити скоротливу здатність міокарда шлуночків та спричинити поступове зникнення ознак гіпертрофії як у дорослих, так і у дітей з мукополісахаридозами

I та II типу. Однак проведення таких заходів не запобігає прогресуванню стенозу та регургітації клапанів, як встановлено при обстеженні пацієнтів з I, II та VI типом захворювання [37]. Існує думка, що ефективнішим може бути застосування стовбурових клітин, наприклад, мезенхімальних, нейрональних чи гемопоетичних, особливо у поєднанні з іншими методами терапії, насамперед ферментозамісної [43].

Одним з пріоритетних напрямів у лікуванні мукополісахаридозів вважають генотерапію. Значних успіхів досягнуто при використанні вірусних векторів в експериментах на мишах з мукополісахаридозом VII типу [38].

Основою профілактики мукополісахаридозів є медико-генетичне консультування сімей з подальшою пренатальною діагностикою з використанням молекулярно-генетичних методів (наприклад, ДНК-діагностики) [38].

Таким чином, рання діагностика та своєчасне патогенетичне лікування мукополісахаридозів сприятимуть запобіганню інвалідизації хворих і адекватній інтеграції їх у суспільство, а ефективне медико-генетичне консультування сімей дасть змогу істотно знизити частоту появи нових випадків цих тяжких спадкових захворювань.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, збір та опрацювання матеріалу, написання тексту — С. П.; редактування — Ю. Р., Л. П., О. К.

Список літератури

1. Ayuna A., Stepien K.L., Hendriksz C.H., Balardi M. Cardiac rhythm abnormalities — An underestimated cardiovascular risk in adult patients with Mucopolysaccharidoses // *Mol. Genet. Metab.* — 2020. — Vol. 130(2). — P. 133—139. doi: 10.1016/j.ymgme.2020.03.005. Epub 2020 Mar 27.
2. Barry M. O., Beardslee M. A., Braverman A. C. Morquio's syndrome: severe aortic regurgitation and late pulmonary autograft failure // *J. Heart Valve Dis.* — 2006. — Vol. 15. — P. 839—842.
3. Braunlin E., Tolar J., Mackey-Bojack S. et al. Clear cells in the atrioventricular valves of infants with severe human mucopolysaccharidosis (Hurler syndrome) are activated valvular interstitial cells // *Cardiovasc. Pathol.* — 2011. doi: 10.1016/j.carpath.2010.06.004.
4. Braunlin E. A., Harmatz P. R., Scarpa M. et al. Cardiac disease in patients with mucopolysaccharidosis: presentation, diagnosis and management // *J. Inher. Metab. Dis.* — 2011. — Vol. 34(6). — P. 1183—1197.
5. Braunlin E. A., Krivit W., Burke B. A. et al. Radiological case of the month. Coarctation of the aorta in Hurler syndrome // *Arch Pediatr Adolesc Med.* — 2000. — Vol. 154. — P. 841—842.
6. Burton B.K., Jago V., Mikl J. et al. Survival in idursulfase-treated and untreated patients with mucopolysaccharidosis type II: data from the Hunter Outcome Survey (HOS) // *J. Inher. Metab. Dis.* — 2017. — Vol. 40(6). — P. 867—874.
7. Bush D., Sremba L., Lomax K. et al. Interstitial lung disease as a primary presenting manifestation of mucopolysaccharidosis Type I // *JIMD Rep.* — 2019. — Vol. 43. — P. 71—77. doi: 10.1007/8904_2018_101. Epub 2018 Apr 14.
8. Chen M.R., Lin S.P., Hwang H.K., Yu C.H. Cardiovascular changes in mucopolysaccharidoses in Taiwan // *Acta Cardiol.* — 2005. — Vol. 60. — P. 51—53.
9. Dovgan M.I., Belozerov Yu.M., Semyachkina A.N. Heart damage in mucopolysaccharidosis // *Ros vestn perinatol i pediat.* — 2014. — N 3. — P. 22—31.
10. Fesslová V., Corti P., Sersale G., Rovelli A. et al. The natural course and the impact of therapies of cardiac involvement in the mucopolysaccharidoses // *Cardiol Young.* — 2009. — Vol. 19(2). — P. 170—178. doi: 10.1017/S1047951109003576. Epub 2009 Feb 6.
11. Giugliani R., Harmatz P., Wraith J.E. Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI // *Pediatrics.* — 2007. — Vol. 120. — P. 405—418.
12. Grande-Allen K. J., Griffin B.P., Ratliff N. B. et al. Glycosaminoglycan profiles of myxomatous mitral leaflets and chordae parallel the severity of mechanical alterations // *J. Am. Coll. Cardio.* — 2003. — Vol. 42. — P. 271—277.
13. Gupta V., Barzilla J.E., Mendez J.S. et al. Abundance and location of proteoglycans and hyaluronan within normal and myxomatous mitral valves // *Cardiovasc. Pathol.* — 2009. — Vol. 18. — P. 191—197.
14. Harmatz P., Hendriksz C. J., Lampe C. et al. The effect of galsulfase enzyme replacement therapy on the growth of patients with mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome) // *Mol. Genet. Metab.* — 2017. — 122(1-2). — 107—112. doi: 10.1016/j.ymgme.2017.03.008. Epub 2017 Mar 31. PMID: 28457718 .

15. Harmatz P., Shediach R. Mucopolysaccharidosis VI: pathophysiology, diagnosis and treatment // *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2017 Jan 1. — 22: 385—406. doi: 10.2741/4490.
16. Hinek A., Wilson S.E. Impaired elastogenesis in Hurler disease. Dermatan sulfate accumulation linked to deficiency in elastin-binding protein and elastic fiber assembly // *Am. J. Pathol.* — 2000. — Vol. 156. — P. 925—938.
17. Hirth A., Berg A., Greve G. Successful treatment of severe heart failure in an infant with Hurler syndrome // *J. Inherit Metab Dis.* — 2007. — Vol. 30. — P. 820.
18. Hishitani T., Wakita S., Isoda T. et al. Sudden death in Hunter syndrome caused by complete atrioventricular block // *J. Pediatr.* — 2000. — Vol. 136. — P. 268—269.
19. Jameson E., Remington J. S. Enzyme replacement therapy with laronidase (Aldurazyme®) for treating mucopolysaccharidosis type I // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2019. — Vol. 6 (6). — CD009354. doi: 10.1002/14651858.CD009354.pub5.
20. Johnson G. L., Vine D. L., Cottrill C. M., Noonan J. A. Echocardiographic mitral valve deformity in the mucopolysaccharidoses // *Pediatrics.* — 1981. — Vol. 67. — P. 401—406.
21. Jones S. A., Marsden D., Beck M. et al. Mortality and cause of death in mucopolysaccharidosis type II — a historical review based on data from the Hunter Outcome Survey (HOS) // *J. Inherit Metab Dis.* — 2009. — Vol. 32. — P. 534—543.
22. Kakkis E., Marsden D. Urinary glycosaminoglycans as a potential biomarker for evaluating treatment efficacy in subjects with mucopolysaccharidoses // *Mol. Genet Metab.* — 2020. — Vol. 130 (1). — P. 7—15. doi: 10.1016/j.jmgme.2020.02.006. Epub 2020 Feb 19.
23. Keller C., Briner J., Schneider J. et al. Mucopolysaccharidosis 6-A (Maroteaux-Lamy disease): comparison of clinical and pathologic-anatomic findings in a 27-year-old patient // *Helv Paediatr Acta.* — 1987. — Vol. 42. — P. 317—333.
24. Kettles D. I., Sheppard M., Liebmann R. D., Davidson C. Left ventricular aneurysm, aortic valve disease and coronary narrowing in a patient with Hunter's syndrome // *Cardiovasc. Pathol.* — 2002. — Vol. 11. — P. 94—96.
25. Krovetz L. J., Lorincz A. E., Schiebler G. L. Cardiovascular manifestations of the Hurler syndrome. Hemodynamic and angiographic observations in 15 patients // *Circulation.* — 1965. — Vol. 31. — P. 132—141.
26. Latif N., Sarathchandra P., Taylor P. M. et al. Localization and pattern of expression of extracellular matrix components in human heart valves // *J. Heart Valve Dis.* — 2005. — Vol. 14. — P. 218—227.
27. Leal G. N., Paula A. C., Leone C., Kim C. A. Echocardiographic study of paediatric patients with mucopolysaccharidosis // *Cardiol Young.* — 2010. — Vol. 20. — P. 254—261.
28. Ma X., Tittiger M., Knutsen R. H. et al. Upregulation of elastase proteins results in aortic dilatation in mucopolysaccharidosis I mice // *Mol. Genet Metab.* — 2008. — Vol. 94. — P. 298—304.
29. Maganti K., Rigolin V. H., Sarano M. E., Bonow R. O. Valvular heart disease: diagnosis and management // *Mayo Clin. Proc.* — 2010. — Vol. 85. — P. 483—500.
30. Mathew R. C., Löffler A. I., Salerno M. Role of cardiac magnetic resonance imaging in valvular heart disease: diagnosis, assessment, and management // *Curr. Cardiol Rep.* — 2018. — Vol. 20 (11). — P. 119. doi: 10.1007/s11886-018-1057-9.
31. McDonagh T. A., Metra M., Adamo M. et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *Eur. Heart J.* — 2021. — Vol. 42. — P. 35—99. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
32. Nakashima Y., Wight T. N., Sueishi K. Early atherosclerosis in humans: role of diffuse intimal thickening and extracellular matrix proteoglycans // *Cardiovasc. Res.* — 2008. — Vol. 79. — P. 14—23.
33. Natowicz M. R., Short M. P., Wang Y. et al. Clinical and biochemical manifestations of hyaluronidase deficiency // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 335. — P. 1029—1033.
34. Nemes A., Timmermans R. G., Wilson J. H. et al. The mild form of mucopolysaccharidosis type I (Scheie syndrome) is associated with increased ascending aortic stiffness // *Heart Vessels.* — 2008. — Vol. 23. — P. 108—111.
35. Novikov P. V. Lysosomal storage diseases: The topical problem of pediatrics and the current possibilities of pathogenetic treatment // *Ros Vestn Perinatol Pediat.* — 2014. — N 4. — P. 4—9.
36. Parini R., Deodato F., Rocco M. D. et al. Open issues in Mucopolysaccharidosis type I-Hurler Orphanet // *J. Rare Dis.* — 2017. — Vol. 12 (1). — P. 112. doi: 10.1186/s13023-017-0662-9.
37. Parini R., Deodato F. Intravenous Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidoses: clinical effectiveness and limitations // *Int. J. Mol. Sci.* — 2020. — Vol. 21 (8). — 2975. doi: 10.3390/ijms21082975.
38. Poletto E., Baldo G., Gomez-Ospina N. Genome editing for mucopolysaccharidoses // *Int. J. Mol. Sci.* — 2020. — Vol. 21 (2). — 500. doi: 10.3390/ijms21020500.
39. Renteria V. G., Ferrans V. J., Roberts W. C. The heart in the Hurler syndrome. Gross, histologic and ultrastructural observations in five necropsy cases // *Am. J. Cardiol.* — 1976. — Vol. 38. — P. 487—501.
40. Semyachkina A. N., Novikov P. V., Voskoboeva E. Yu. et al. Type I mucopolysaccharidosis: enzyme replacement therapy is a new treatment technology // *Ros. Vestn. Perinatol. i pediat.* — 2012. — N 4. — P. 94—102.
41. Simonaro C. M. Cartilage and chondrocyte pathology in the mucopolysaccharidoses: the role of glycosaminoglycan-mediated inflammation // *J. Pediatr. Rehabil Med.* — 2010. — N 3. — P. 85—88.
42. Soliman O. II., Timmermans R. G. M., Nemes A. et al. Cardiac abnormalities in adults with the attenuated form of mucopolysaccharidosis type I // *J. Inherit Metab Dis.* — 2007. — Vol. 30. — P. 750—757.
43. Taylor M., Khan S., Stapleton M. et al. Hematopoietic stem cell transplantation for mucopolysaccharidoses: past, present, and future // *Biol. Blood Marrow Transplant.* — 2019. — Vol. 25 (7). — P. e226-e246. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.02.012. Epub 2019 Feb 14.
44. Theocharis A. D., Tsolakis I., Hjerpe A., Karamanos N. K. Versican undergoes specific alterations in the fine molecular structure and organization in human aneurysmal abdominal aortas // *Biomed. Chromatogr.* — 2003. — Vol. 17. — P. 411—416.
45. Thomas J. A., Beck M., Clarke J. T. R., Cox G. F. Childhood onset of Scheie syndrome, the attenuated form of mucopolysaccharidosis I // *J. Inherit Metab Dis.* — 2010. — Vol. 33. — P. 421—427.
46. Tomanin R., Karageorgos L., Zanetti A. et al. Mucopolysaccharidosis type VI (MPS VI) and molecular analysis: Review and classification of published variants in the ARSB gene // *Hum. Mutat.* — 2018. — Vol. 39 (12). — P. 1788—1802. doi: 10.1002/humu.23613. Epub 2018 Sep 17.
47. Viskochil D., Clarke L., Bay L., Keenan H., Muenzer J., Guffon N. Growth patterns for untreated individuals with MPS I: Report from the international MPS I registry // *Am. J. Med. Genet. A.* — 2019. — Vol. 179 (12). — P. 2425—2432. doi: 10.1002/ajmg.a.61378. Epub 2019 Oct 22.
48. Williams K. B., Brigatti K. W., Puffenberger E. G. et al. Homozygosity for a mutation affecting the catalytic domain of tyrosyl-tRNA synthetase (YARS) causes multisystem disease // *Hum. Mol. Genet.* — 2019. — Vol. 28 (4). — P. 525—538. doi: 10.1093/hmg/ddy344.
49. Wolk M. J., Bailey S. R., Doherty J. U. et al. American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force. ACCF/SCCT/ACR/ AHA/ ASE/ ASNC/NASCI/ SCAI/SCMR 2013 appropriate use criteria for cardiac computed tomography. A report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the American Society of Nuclear Cardiology, the North American Society for Cardiovascular Imaging, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2014. — Vol. 63 (4). — P. 380—406. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.009. Epub 2013 Dec 16.
50. Wraith J. E., Beck M., Giugliani R. et al. Initial report from the Hunter Outcome Survey // *Genet Med.* — 2008. — N 10. — P. 508—516.
51. Yano S., Moseley K., Pavlova Z. Postmortem studies on a patient with mucopolysaccharidosis type I: histopathological findings after one year of enzyme replacement therapy // *J. Inherit Metab Dis.* — 2009. doi: 10.1007/s10545-009-1057-4.

С. Н. Пивовар¹, Ю. С. Рудык¹, Л. В. Панина², О. Б. Кротова¹¹ ГУ «Национальный институт терапии им. Л. Т. Малой НАМН Украины», Харьков² Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Орфанные заболевания (мукополисахаридозы) и поражения сердечно-сосудистой системы. Обзор литературы

Освещены актуальные вопросы патологии сердечно-сосудистой системы при мукополисахаридозах. Поражение сердца и сосудов являются основным признаком этих заболеваний, которые часто имеют летальный исход. Патология сердца, регистрируемая при мукополисахаридозах всех типов, особенно выражена у больных с такими клиническими вариантами, как синдромы Гурлер, Хантера и Марото-Лами. Характерными признаками расстройств функционирования сердечно-сосудистой системы считают утолщение клапанов с развитием их дисфункции (особенно левых отделов сердца), гипертрофию миокарда, нарушение проводимости, поражение коронарных артерий, артериальную гипертензию. Подчеркнуты трудности клинико-функционального исследования сердечно-сосудистой системы таких пациентов, что обусловлено наличием физических и интеллектуальных ограничений, а также постепенным нарастанием симптоматики. Для лечения сердечно-сосудистой патологии при мукополисахаридозах применяют медикаментозные и хирургические методы, в частности, заместительную ферментотерапию и трансплантацию стволовых клеток.

Одним из приоритетных направлений в лечении мукополисахаридозов считают генотерапию. Значительные успехи достигнуты при использовании вирусных векторов в экспериментах на мышах с мукополисахаридозом VII типа. Основой профилактики мукополисахаридозов является медико-генетическое консультирование семей и пренатальная диагностика с использованием молекулярно-генетических методов (например, ДНК-диагностики). Ранняя диагностика и своевременное патогенетическое лечение мукополисахаридозов предотвратят инвалидизацию больных и будут способствовать адекватной интеграции их в общество, а эффективное медико-генетическое консультирование семей позволит существенно снизить частоту новых случаев этих тяжелых наследственных заболеваний.

Ключевые слова: лизосомные болезни накопления, мукополисахаридозы, сердечно-сосудистая система, диагностика, лечение.

S. M. Pyvovar¹, Y. S. Rudyk¹, L. V. Panina², O. B. Krotova¹¹ GI «L. T. Mala National Therapy Institute of NAMS of Ukraine», Kharkiv² Danylo Halytskyi Lviv National Medical University

Orphan diseases (mucopolysaccharidosis) and damage of the cardiovascular system. Literature review

The paper presents literature data, outlining topical issues of the cardiovascular pathology at mucopolysaccharidosis. It is damage to the heart and blood vessels, one of the cardinal signs of this pathology, that is often fatal. Cardiac pathology is recorded in all types of mucopolysaccharidosis, but it is most significant for patients with three clinical variants of Hurler syndrome, Hunter, and Maroteaux-Lamy syndromes. Typical signs of damage to the cardiovascular system in mucopolysaccharidosis are thickening of the valves with the development of their dysfunction (while the severity of damage to the left-sided valves is more pronounced), myocardial hypertrophy, conduction disturbance, coronary artery disease, arterial hypertension. Many researchers emphasize the difficulties of clinical and functional examination of the cardiovascular system in patients with mucopolysaccharidosis, which is due to the presence of physical and intellectual limitations in patients, and a gradual symptoms aggravation. For the treatment of cardiovascular pathology at mucopolysaccharidosis, medical and surgical methods are used, including enzyme replacement therapy and stem cell transplantation.

Gene therapy is considered one of the priority areas in the treatment of mucopolysaccharidosis. Significant progress in this aspect has been achieved with the use of viral vectors under experimental conditions in mice with mucopolysaccharidosis type VII. The basis of mucopolysaccharidosis prevention is medical and genetic counseling of families with subsequent prenatal diagnosis using molecular genetic methods (eg, DNA diagnosis). Thus, early diagnosis and timely pathogenetic treatment of mucopolysaccharidosis will help to prevent disability and adequate integration into society, and effective medical and genetic counseling of families will significantly reduce the incidence of new cases of these severe inherited diseases.

Keywords: lysosomal storage disease, mucopolysaccharidosis, cardiovascular system, diagnostics, treatment.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Пивовар С. М., Рудик Ю. С., Панина Л. В., Кротова О. Б. Орфанні захворювання (мукополісахаридози) та ураження серцево-судинної системи. Огляд літератури // Український терапевтичний журнал. – 2021. – № 4. – С. 52–58. <http://doi.org/10.30978/UTJ2021-4-52>.

Pyvovar S.M., Rudyk Y.S., Panina L.V., Krotova O.B. Orphan diseases (mucopolysaccharidosis) and damage of the cardiovascular system. Literature review [in Ukrainian]. Ukrainian Therapeutic Journal. 2021;4:52-58. <http://doi.org/10.30978/UTJ2021-4-52>.