



УДК 616-008.9-07-08

Мукополисахаридоз I: вопросы диагностики и лечения

С.Я. ВОЛГИНА

Казанский государственный медицинский университет

Волгина Светлана Яковлевна

доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии с курсами ПП и ПДО

420120, г. Казань, пр. Ямашева, д. 75, кв. 170, тел. 8-904-671-16-59, e-mail: volgina_svetlana@mail.ru

Мукополисахаридоз I типа (МПС I) относится к лизосомным болезням накопления. Выделяют тяжелую и ослабленные формы заболевания, диагностика последних представляет особые сложности для врачей-педиатров. МПС I типа отличается значительной вариабельностью клинических симптомов и представляет собой мультидисциплинарную проблему. В настоящее время существует специфическая терапия МПС I: трансплантация гемопоэтических стволовых клеток и проведение ферментозаместительной терапии. Разработан алгоритм лечения пациентов в зависимости от возраста и тяжести заболевания. Долгосрочные клинические результаты, эффективность терапии отслеживается в регистре МПС. Систематическая оценка здоровья детей с МПС I улучшает их качество жизни.

Ключевые слова: дети, мукополисахаридоз I типа, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, ферментозаместительная терапия (Laronidase).

Mucopolysaccharidosis type I: diagnosis and treatment

S.YA. VOLGINA

Kazan State Medical University

Mucopolysaccharidosis type I (MPS I) is a lysosomal storage disease. There are two forms of the disease — severe and impaired form of the disease. The diagnosis of the last one is complex for pediatricians. MPS type I differs by significant variability of clinical symptoms and is a multi-disciplinary problem. Currently, there is a specific therapy MPS type I: hematopoietic stem cell transplantation and enzyme substitutional therapy. The algorithm of treating patients according to age and disease severity was developed. Long-term clinical outcomes, the effectiveness of therapy is monitored in the register for MPS. A systematic health evaluation of children with mucopolysaccharidosis type I improves their quality of life.

Key words: children, mucopolysaccharidosis type I, hematopoietic stem cell transplantation, enzyme replacement therapy (Laronidase).

Мукополисахаридоз I типа (МПС I) — лизосомная болезнь накопления, обусловленная дефицитом фермента α -L-идуронидазы, участвующего в катаболизме основного вещества соединительной ткани — гликозаминогликанов (ГАГ). В результате происходит прогрессирующее накопление дерматансульфата и гепарансульфата в лизосомах, что приводит к грубым клеточным изменениям и формированию характерной клинической картины. Болезнь наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

На основании клинической картины МПС I делится на три типа: синдром Гурлера (тяжелый), Hurler-Scheie синдром (средний) и Scheie синдром (легкий). В настоящее время есть рекомендации, согласно которым предлагают выделять тяжелый тип МПС I (синдром Гурлера) и ослабленные — (Hurler — Scheie и Scheie синдромы). Дети с тяжелыми про-

явлениями заболевания обычно умирают в течение первого десятилетия жизни в результате кардиореспираторной недостаточности и прогрессирования неврологической симптоматики [1]. Многие пациенты с ослабленными формами МПС I доживают до взрослого возраста, хотя и имеют значительные отклонения в состоянии здоровья [2].

До появления специфической терапии детям с МПС I проводилось симптоматическое лечение, оказывалась паллиативная помощь. Появление трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и ферментозаместительной терапии (ФЗТ) значительно улучшило качество жизни пациентов и исход заболевания.

МПС I встречается с частотой 1 случай на 100 000 родившихся [3]. Примерно 50-80% пациентов имеют тяжелый тип МПС I. Одно популяционное

исследование показало, что ослабленные фенотипы наблюдались у 26% пациентов от общей распространенности МПС I [4]. Тем не менее эти оценки могут быть необъективными, так как диагностика тяжелых случаев проще, чем ослабленных.

Общепризнано, что клиническая гетерогенность МПС I и фенотип во многом определяются мутацией. В настоящее время в базе данных генных мутаций человека представлено 110 мутаций α -L-идуронидазы, связанных с МПС I, большинство из которых являются нонсенс-мутациями, миссенс-мутациями или небольшими делециями. Частота вариаций аллелей при МПС I варьирует среди этнических групп населения. Среди кавказцев p.W402X и p.Q70X аллели находятся более чем у половины пациентов с МПС I. Эти аллели редко встречаются среди японских, корейских или марокканских пациентов. Дети, которые являются гомозиготными для нонсенс-аллели или имеют две различные нонсенс-аллели, обладают тяжелой формой МПС I. У большинства пациентов с ослабленной формой болезни есть более одной миссенс-мутации. Пациенты с p.R89Q или c.678 — 7g3a (IVS 5 — 7g3a) аллелями в сочетании с нулевой мутацией обычно имеют ослабленный фенотип [5].

Диагностика

Сочетание вариабельности симптомов при МПС I и отсутствие осведомленности о болезни родителей и врачей часто приводит к несвоевременной диагностике. Пациенты с ослабленными формами МПС I могут оставаться недиагностированными многие годы. Даже тяжелая форма болезни, как правило, диагностируется через 12-18 месяцев от начала первых симптомов. Родителям предложено обращаться за медицинской помощью при изменении черт лица ребенка, ограничении движения в суставах, скелетных деформациях, наличии большой окружности головы или частых респираторных инфекциях. Педиатры делают акценты на другие характерные проявления, такие как кардиомиопатия, рецидивирующие отиты, наличие грыжи, поясничного кифоза или горба [6].

Хорошо известно, что эффективность методов лечения повышается при ранней диагностике заболевания. Измерение уровня ГАГ в моче является чувствительным, но не специфическим скрининговым тестом при МПС I. Ложноотрицательные результаты могут появиться при снижении удельного веса мочи (ниже 1,015 г/мл). Окончательный диагноз МПС I базируется на определении активности фермента α -L-идуронидазы в фибробластах, лейкоцитах, сыворотке крови или высушенных каплях крови (будет регистрироваться его снижение) [7]. Пренатальная диагностика доступна и осуществляется либо на основе оценки уровня фермента, либо при проведении ДНК-диагностики для членов семьи пациента, у которого мутации известны [8].

Тактика ведения пациентов с МПС I

Лечение пациентов с МПС I требует регулярной оценки состояния здоровья, поддерживающей терапии и коррекции различных осложнений. Из-за сложности и редкости этого заболевания пациенты лучше контролируются многопрофильной командой специалистов, особенно те, кто

живет недалеко от крупного медицинского центра. Вместе с тем лечащий врач должен быть территориально рядом с больными, чтобы ежедневно решать их проблемы, направлять к соответствующим специалистам, а также для облегчения связи между членами команды и семьей. Всесторонняя оценка основных процессов предоставляет важные этапы, позволяющие оценить прогрессирование заболевания и определить ответ на проведенную терапию. Все пациенты должны обследоваться ежегодно путем короткого пребывания в больнице или при согласованных посещениях в поликлинике от 1 до 3 дней в целях обеспечения эффективного многопрофильного наблюдения. Частота врачебных осмотров разрабатывается индивидуально, исходя из возраста детей, клинических проявлений, скорости прогрессирования болезни, видов лечения, а также специализированных потребностей. Мониторинг уровней ГАГ в моче, динамика размеров печени и селезенки необходима только для пациентов, которым проводилась ТГСК или ФЗТ [9].

Клинические проявления при МПС I

Когнитивное развитие. Дети с тяжелой формой МПС I имеют прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, поэтому когнитивные нарушения являются его отличительной чертой. Выраженные задержки развития, как правило, формируются у детей в возрасте от 12 до 24 месяцев жизни. В то же время при ослабленных формах болезни познавательная способность является нормальной или слегка сниженной. Несмотря на раннее развитие детей может показаться нормальным. Поскольку увеличенный язык, потеря слуха, задержка нервно-психического развития характерны для пациентов с тяжелой формой МПС I, необходимо развивать у них минимальные речевые и социальные навыки. Дети с МПС I имеют тенденцию к заторможенности, в то время как пациентов с МПС II и МПС III отличает гиперактивное и агрессивное поведение [10]. Поэтому у детей с тяжелой формой МПС I необходимо стимулировать психическое развитие, насколько это возможно на ранних стадиях заболевания. Адаптация окружающей среды к потребностям ребенка (например, наличие клавиатуры с большими символами) может поддерживать его развитие. Вследствие этого оценку нейрокогнитивной функции у детей рекомендуется проводить на момент постановки диагноза, затем ежегодно. Дети с ослабленными формами МПС I, которые имеют проблемы в обучении или поведении, получают положительный эффект от стандартных вмешательств. Нейрокогнитивное тестирование рекомендуется в целях содействия разработке мероприятий для повышения успеваемости [9].

Неврологические проявления болезни. Сообщающаяся гидроцефалия является общим проявлением для тяжелой формы МПС I, при ослабленных формах встречается значительно реже, развивается медленно, от нескольких месяцев до нескольких лет. Нехарактерными являются отек диска зрительного нерва и рвота у ребенка (даже если давление спинномозговой жидкости значительно повышено, более 40 см вод. ст.), но могут быть аномальные движения глаз и острая потеря зрения. Хроническое увеличение внутричерепного давления способствует задержке нейромоторного развития, формированию проблем со



зрением. Компьютерная томография или МРТ головы позволяют определить размеры желудочков мозга. Эти исследования должны проводиться на момент постановки диагноза, затем каждые 1-2 года для пациентов с тяжелой формой МПС I, а также тогда, когда отмечается ускорение темпов роста головы. Если подозревается сообщающаяся гидроцефалия, для измерения давления ликвора проводят спинномозговую пункцию. Вентрикулоперитонеальное шунтирование успешно уменьшает головную боль, улучшает характер сна, но не меняет клинических проявлений заболевания. У пациентов с ослабленными формами МПС I давление спинномозговой жидкости может нарастать медленно, в течение многих лет, без существенных изменений размеров желудочков головного мозга. Хронические рецидивирующие головные боли и легкое сдавление зрительного нерва в ряде случаев являются единственными признаками повышенного внутричерепного давления [9].

Компрессия спинного мозга в результате цервикальной миопатии нехарактерна для больных с тяжелой формой МПС I, хотя подвывихи в шейном отделе позвоночника могут вызвать повреждение спинного мозга. Напротив, у пациентов с ослабленными формами МПС I часто развивается сдавление спинного мозга и появляется цервикальная нестабильность [11].

Диагноз обычно не ставится до тех пор, пока не возникнет слабость в нижних конечностях или не произойдет нарушения походки. Для оценки стабильности шейного отдела позвоночника важно проведение рентгенографических исследований в период сгибания и разгибания шеи у больных с тяжелой формой МПС I. Для пациентов с признаками зубовидной дисплазии рентгенографию следует повторять каждые 1-2 года и/или перед проведением любой хирургической процедуры, требующей общей анестезии. Пациенты с ослабленными формами МПС I должны проходить МРТ-исследование головного и спинного мозга, по крайней мере, каждые 2 года [9].

Любой пациент с МПС I с аномальной походкой, сенсорными изменениями или слабостью в нижних конечностях должен быть проконсультирован у невролога для исключения возможной компрессии спинного мозга. Соматосенсорные вызванные потенциалы могут быть использованы для выявления ранней компрессии спинного мозга, что позволяет определить сроки хирургического вмешательства [12]. Следует отметить, что пациенты с МПС I, которые подвергаются операции на позвоночнике, имеют повышенный риск развития осложнений, в том числе инфаркта спинного мозга и нестабильности позвоночника [13].

Кистевой туннельный синдром часто развивается у пациентов с ослабленными формами МПС I, хотя у большинства из них наблюдаются классические симптомы сдавления нервов, даже при тяжелом ущемлении нерва и его повреждении. Для многих пациентов характерны ночные боли, онемение или покалывания, которые могут быть первыми признаками заболевания, что происходит только после резкого снижения скорости нервной проводимости, поэтому ее исследования должны осуществляться на момент диагностики ослабленных форм МПС I и каждые последующие годы (ежегодно). Проведение электромиографии

для большинства пациентов является необязательным [13].

Нарушения со стороны ЛОР-патологии. Даже при отсутствии инфекции дети с тяжелой формой проявления МПС I часто страдают хроническими рецидивирующими ринитами и отитами. У пациентов с ослабленными формами увеличивается частота хронического синусита. Удаление миндалин и аденоидов следует проводить всем пациентам, которые храпят или страдают рецидивирующими ларингитами. Рутинное обследование ЛОР-органов рекомендуется проходить ежегодно [9].

Нарушения слуха. Пациенты с тяжелой формой МПС I обычно имеют кондуктивную и нейросенсорную глухоту. Потеря слуха может быть связана с частыми отитами. Большинство детей с ослабленными формами слышат, как правило, в диапазоне высоких частот, как и взрослые. Ежегодные аудиологические исследования необходимы всем пациентам с МПС I [9].

Офтальмологические нарушения. Пациенты с МПС I имеют помутнение роговицы, хотя ее степень варьируется. Больные как с тяжелой, так и с ослабленными формами МПС I могут потерять зрение в результате помутнения роговицы. Пациенты обоих фенотипов испытывают потерю периферийного зрения в результате дегенерации сетчатки и развития ночной слепоты из-за наличия дисфункции палочек. При тяжелой форме МПС I, сопровождающейся гидроцефалией, слепота или открыто-угольная глаукома могут возникнуть остро [14].

Следует помнить, что высокие показатели внутриглазного давления у больных могут быть связаны с утолщением роговицы, а не с наличием глаукомы. Поэтому пациенты с тяжелой формой МПС I должны ежегодно наблюдаться офтальмологом. Необходимо подчеркнуть, что при тяжелых проявлениях заболевания трансплантация роговицы не проводится, для коррекции рефракции назначаются корректирующие линзы. Трансплантация роговицы осуществляется пациентам только с ослабленными формами, что значительно улучшает зрение, хотя помутнение роговицы может развиваться и после ее пересадки. Ежегодная оценка зрения, измерение внутриглазного давления и офтальмоскопия необходимы при ослабленных формах. Корректирующие линзы назначаются для исправления рефракции [15].

Респираторные и легочные нарушения. Все пациенты с МПС I, особенно с тяжелой формой, подвергаются риску формирования тяжелой дыхательной недостаточности в результате развития рестриктивного (ограничительного) поражения легких, синдрома обструктивного апноэ сна и/или астмы. Заболевания верхних дыхательных путей могут возникнуть при наличии увеличенного в размерах языка, больших миндалин, разрастания аденоидов, сужения трахеи, избыточного отложения ГАГ в тканях дыхательных путей, утолщения голосовых связок. У большинства пациентов с тяжелой формой болезни развиваются храп и обструктивные заболевания верхних дыхательных путей к 2-3 годам. Причиной рестриктивного поражения легких являются сочетание скелетных аномалий грудной клетки и позвоночника, гепатоспленомегалия, ограничивающие экскурсию диафрагмы. Пациентам с тяжелыми обструктивными нарушениями показано

формирование положительного давления в дыхательных путях, дополнительное введение кислорода. При клинических проявлениях астматического синдрома необходимо назначение соответствующих лекарственных препаратов. Полезным является удаление увеличенных миндалин и аденоидов. Трахеостомия применяется для спасения жизни больным с тяжелым апноэ сна и/или при поражении клапанов сердца [16].

Все пациенты с МПС I должны наблюдаться пульмонологом для оценки респираторного статуса и коррекции лечения. При обнаружении дыхательной недостаточности у пациентов с тяжелой формой МПС I в плановом порядке проводится исследование сна с 2–3-летнего возраста, с ослабленными формами — на момент постановки диагноза, далее — ежегодно [9].

Сердечные нарушения. У больных с тяжелой формой МПС I формируются клапанные пороки, аритмия, кардиомиопатия, застойная сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, легочная и системная гипертензия, легочное сердце. Пациенты с тяжелой формой могут внезапно умереть после развития инфекции верхних дыхательных путей из-за вторичного поражения коронарных артерий. У пациентов с ослабленными формами МПС I обычно определяется дисплазия митрального и аортального клапанов [17, 18].

Все пациенты с МПС I должны наблюдаться кардиологом, включая проведение ЭКГ и ЭХО-КГ на момент постановки диагноза, затем ежегодно. Замена значительно поврежденных клапанов сердца выполняется только у пациентов с ослабленной формой МПС I [19, 20].

Поражение скелета и суставов. У всех пациентов с тяжелой формой МПС I отмечаются костные и суставные поражения, которые в конечном счете приводят к значительной инвалидизации. Формируется характерная деформация поясничного отдела позвоночника (горб), которая становится очевидной с 6 месяцев до года. Большинство костей участвуют в дефектной оссификации, известной как множественные дизостозы. Развивается деформация позвоночника, в том числе кифоз, сколиоз и кифосколиоз. В результате дисплазии или подвывихов вовлекаются бедренные кости, формируются вальгусные и варусные деформации [10].

Кистевой туннельный синдром и вовлеченность фаланг нарушают функцию руки. Пациенты с ослабленной формой МПС I имеют прогрессирующее поражение суставов, что в итоге приводит к ограничению диапазона движений. Пациенты с различной вовлеченностью скелета, как правило, имеют низкий рост. Кифоз и/или сколиоз являются частыми симптомами, сопровождающимися болью в спине. Могут быть генерализованные боли, связанные с остеопенией и микротрещинами [21].

Дети с умеренными/тяжелыми поражениями скелета должны наблюдаться хирургом-ортопедом. Наличие деформаций позвоночника может потребовать остеосинтеза, поражения вертлужной дисплазии тазобедренного сустава корригируются с помощью остеотомии. У пациентов с МПС I тугоподвижность суставов и боль снижаются путем увеличения пассивного и активного диапазонов движения и гидротерапии. При тяжелой форме МПС I эти меры могут стабилизировать функцию суставов [9].

Анестезия. Многие пациенты с МПС I имеют существенные риски при использовании анестезии из-за обструкции верхних дыхательных путей. Трудности с интубацией могут стать для них фатальными. Поэтому больные проходят процедуры, требующие общего наркоза, только в центрах, имеющих анестезиологов [9].

Нестабильность позвоночника, в частности атлантаксиального сустава, требует тщательного позиционирования. Во избежание перерастяжения шеи рентгенография должна выполняться у всех пациентов. Накопление ГАГ в дыхательных путях значительно ограничивает возможности анестезиологов при ларингоскопии гортани. Проведение интубации для пациентов с МПС I является достаточно сложной манипуляцией. Фибробронхоскопия может быть использована для оценки степени заболевания дыхательных путей. Эндотрахеальные трубки должны быть меньше, чем у детей соответствующего возраста [22].

Стоматологические проявления. Дети с МПС I могут иметь аномалии эмали, часто кариес, фолликулярные кисты и дентальные абсцессы. Пародонтальные абсцессы являются источником боли. Плановую стоматологическую помощь необходимо проводить на регулярной основе — 2 раза в год. Анестезия, которая может потребоваться пациентам, должна осуществляться в больнице с обязательным участием анестезиолога [9].

Грыжи. Паховая и пупочная грыжи часто встречаются у пациентов с МПС I [23].

Желудочно-кишечные проявления. Периодические эпизоды диареи могут чередоваться с запорами. Диетические изменения и консервативное использование слабительных могут помочь контролировать диарею и запор. Боли в животе также встречаются у пациентов с ослабленными формами МПС I [9].

Другие важные службы поддержки для пациентов и их семей или опекунов

Диагноз «МПС I» оказывает сильное психосоциальное влияние на пациентов и их семьи, которым приходится мириться с реальностью прогрессирования болезни. Такие ресурсы, как социальные услуги, семейная психотерапия, а также частные и государственные ресурсы должны быть доступны, чтобы помочь пациентам и их семьям с эмоциональными, финансовыми и социальными проблемами. Важная роль принадлежит и генетической консультации для пациентов и их семей для понимания аутосомно-рецессивного типа наследования МПС I и определения вероятности того, что в будущем потомство не пострадает [9].

Лечение детей с МПС I

Трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. В случае успеха ТГСК (используется либо костный мозг, либо стволовые клетки пуповинной крови) можно предотвратить развитие многих, но не всех клинических признаков тяжелого проявления МПС I. Трансплантация должна быть выполнена в дебюте заболевания до развития умственной деградации [24].

Первая успешная пересадка аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) проведена у годовалого мальчика с тяжелой формой МПС I в 1980 году. Тринадцать месяцев спустя в плазме крови активность фермента α -L-идуронидазы была подобна той, которая наблюдалась в ге-



терозиготах. При этом не отмечалось прогрессирования гепатоспленомегалии, помутнения роговицы [25]. В возрасте 20 лет пациент продемонстрировал полное приживление трансплантата. Он развивался с интеллектом в диапазоне низких референтных значений, что позволило ему самостоятельно работать [26].

На сегодняшний день более 400 пациентов с тяжелой формой МПС I получили ТГСК. Неудача в достижении полного приживления трансплантата является существенным вкладом в повышение заболеваемости и смерти. Претрансплантационная подготовка должна быть достаточно иммуносупрессивной и миелоаблативной, чтобы оптимизировать приживление трансплантата [27].

Несмотря на успехи, полученные при ТГСК, риски остаются значительными. Ретроспективные исследования свидетельствовали о том, что смертность составляла 15%, частота успешного приживления трансплантата — 56% [28].

Клинический успех ТГСК зависит от возраста ребенка, когда она проводилась, степени клинических проявлений, сердечно-пульмонального статуса ребенка, неврологических нарушений, типа донора и способности достижения стабильного приживления трансплантата без развития конфликта «трансплантат против хозяина». Развитие речи, коррекция поведенческих и соматических нарушений вносят определенный вклад в успех лечения больного [29]. Лучшие клинические исходы наблюдались у детей с коэффициентом развития (DQs) более 70 и возрастом менее 2 лет на момент трансплантации. Одним из наиболее важных преимуществ ГСК является сохранение интеллектуального развития у детей, которые на основании генетического анализа будут иметь тяжелые психические нарушения [30].

Успешная ТГСК может способствовать не только улучшению слуха, подвижности суставов, дыхательной и сердечной функции, разрешению гидроцефалии, но и повышению интеллектуальных функций, даже при отсутствии специальной коррекции со стороны центральной нервной системы. Хотя ТГСК может улучшить слух у 30-40% детей, она не способствует обратному восстановлению кондуктивных и нейросенсорных нарушений [10].

Гепатоспленомегалия и верхняя обструкция дыхательных путей, в том числе апноэ сна, может разрешиться в течение нескольких месяцев после ТГСК. Кроме того, черты лица становятся менее грубыми, рост увеличивается, уровень ГАГ возвращается к нормальному или почти нормальному. Хотя аномалия сетчатки сохраняется, помутнение роговицы стабилизируется или медленно разрешается, глазное давление может нормализоваться [29].

Сердечные проявления включают сердечную недостаточность, тахикардию, которые корректируются в течение одного года после успешной ТГСК. Также улучшались функции миокарда, проходимость коронарных артерий [31]. Изменения сердечных клапанов были резистентными к проведению ТГСК и часто даже прогрессировали [27, 29, 31].

Скелетные аномалии не отвечали на ТГСК, и большинство пациентов с тяжелой формой МПС I, имеющие хорошее приживление, требуют несколько ортопедических вмешательств. Тем не менее пациенты с тяжелой МПС I с хорошей ТГСК

имеют снижение степени зубовидной дисплазии [32].

Ферментозаместительная терапия. Laronidase (рекомбинантная человеческая α -L-идуронидаза) [корпорация Genzyme, Кембридж, Массачусетс]) предназначена для лечения пациентов с МПС I в Соединенных Штатах, Европе и многих других странах. К настоящему времени более 100 больных лечились Laronidase в клинических исследованиях. В дополнение к поэтапному проводились вторая [34] и третья [35] фазы исследования детей до 5-летнего возраста, с подбором определенной дозы [36].

Открытая фаза I/2 клинических исследований (1997) показала, что Laronidase биологически активное вещество, средняя терапевтическая доза, основанная на лечении собак [37], удаляет накопленные ГАГ. Десять пациентов с МПС I получали еженедельно для внутривенного введения Laronidase (100 ЕД/кг, 0,58 мг/кг массы тела). Они продемонстрировали снижение экскреции ГАГ, сокращение размеров печени и селезенки [38]. Все пациенты повысили баллы по шкале New York Heart Association после года лечения, у некоторых из них возрос диапазон движений в плечевом суставе, исчезло апноэ во сне и увеличилась острота зрения. Об улучшении функционального состояния и выносливости в целом у пациентов, которые лечились Laronidase, свидетельствуют повышение возможности самообслуживания, увеличенный диапазон мобильности суставов, появление необходимости работать или заниматься спортом [39]. 26-недельное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование 3-й фазы еженедельного лечения Laronidase (0,58 мг/кг массы тела) у 45 пациентов привело к существенному снижению уровня ГАГ в моче и увеличенных паренхиматозных органах [35]. Уровень ГАГ в моче снизился в течение 4 недель после начала лечения на 54%. Размеры печени нормализовались у большинства пациентов. После 26 недель пациенты, которые получали Laronidase, показали увеличение жизненной емкости легких (5,6%) и результатов теста с 6-минутной ходьбой (38,1 м) по сравнению с детьми, которые получали плацебо. Из-за неоднородности больных общие изменения при сгибании в плечевом суставе и при исследовании сна (арпеа/hyporпеа) не были значительными, но отмечались тенденции к улучшению их состояния относительно начала исследования.

Несмотря на то, что у некоторых пациентов вырабатывались IgG антитела к Laronidase, инфузионные реакции (такие как приливы, лихорадка, головная боль или сыпь) уменьшались с замедлением скорости инфузии и/или при введении лекарств (жаропонижающих средств или антигистаминных препаратов). Лечение Laronidase имело положительный профиль безопасности и переносимости, связанные с низкими рисками. Во время 3-й фазы расширенного исследования один пациент имел осложнение, которое, возможно, усугублялось существующей обструкцией верхних дыхательных путей и рестриктивной болезнью легких. Неотложная трахеостомия была необходима для поддержания дыхательных путей пациента. Острое респираторное заболевание во время инфузии также может вызвать реакцию [35].

Шестилетнее наблюдение 10 пациентов в I/II фазах исследования, которые лечились Laronidase, показало, что они имели клиническое улучшение или стабилизацию состояния, в отличие от естественного течения заболевания, а также некоторое снижение экскреции ГАГ с мочой и уменьшение размеров печени. У них также улучшился или стабилизировался диапазон движений в плечевых суставах. Те дети, которые получили лечение до полового созревания, существенно выросли. В целом оценка пациентов с МПС I, которые лечились Laronidase в течение 6 лет, показала улучшение способности выполнять повседневные дела [39]. При 7-летнем использовании Laronidase зарегистрировано уменьшение гипертрофии левого желудочка у 5 пациентов, у одного — митральный и аортальный клапаны оставались утолщенными и в некоторых случаях отмечалось прогрессирующее утолщение и регургитации [40].

Воздействие Laronidase на глаза было оценено у 8 пациентов в 3-й фазе расширенного исследования, после 4 лет лечения Laronidase; глазные проявления (в том числе острота зрения) оставались стабильными у 5 пациентов и ухудшились — у 3 пациентов [41].

Следует отметить, что Laronidase не проникает через гематоэнцефалический барьер, она не улучшает когнитивные функции или деятельность центральной нервной системы у пациентов с МПС I. Как и ТГСК, Laronidase не может скорректировать поражения клапанов сердца или скелетные аномалии, хотя может улучшить или сохранить подвижность суставов. Ранняя терапия, начатая до формирования необратимых процессов, может быть более эффективна в медленно прогрессирующих заболеваниях.

Использование ферментозаместительной терапии и трансплантации костного мозга. Краткосрочное применение Laronidase в сочетании с ТГСК у тяжелых больных с МПС I показало, что оно возможно и безопасно, может уменьшить смертность, улучшить приживление трансплантата, особенно для пациентов с незначительными клиническими проявлениями. После полного приживления трансплантата применение Laronidase нецелесообразно. Она может использоваться у пациентов с частичным приживлением трансплантата, однако опыт в этой группе ограничен [42].

Алгоритм лечения [9]

Соотношение «риск/польза» для ТГСК против ФЗТ должно определяться индивидуально для каждого пациента с МПС I. Важным являются возраст пациента, фенотип заболевания, DQ_s , тяжесть клинической картины болезни и потенциал роста. У вновь диагностированных пациентов младше 2 лет, которые имеют нормальный уровень когнитивного развития (т.е. DQ_s более 70), важно сохранить его и в дальнейшем. Если ухудшение состояния ребенка ожидается, на основании клинических данных, результатов тестирования нервно-психического развития, информации генотипа (например, идентификация 2 нонсенс-мутации), то при стабилизации нейрокогнитивной функции ТГСК имеет более благоприятное и долгосрочное клиническое воздействие, чем Laronidase. Назначение Laronidase перед ТГСК

также улучшает состояние здоровья пациентов и увеличивает их шансы на успешный исход трансплантации. Дети с ослабленными фенотипами должны получать ФЗТ.

У детей младше 2 лет, которые имеют нарушения когнитивного развития (DQ_s ниже 70), от ТГСК ожидается меньший эффект. В таких случаях Laronidase, которая имеет более низкие риски осложнений, чем ТГСК, может уменьшить физические проявления болезни и улучшить качество жизни пациентов. Для пациентов старше 2 лет, у которых психическое развитие уже снижено, Laronidase является необходимым вариантом для паллиативной терапии. Детям старше 2-летнего возраста, которые не имеют неврологических или когнитивных повреждений, также рекомендуется Laronidase. В этом случае ТГСК не имеет терапевтических преимуществ над Laronidase и не показана для таких детей как процедура, отличающаяся высоким риском осложнений.

Роль регистра МПС I

Долгосрочные клинические результаты необходимы для лучшего понимания того, как различные варианты лечения влияют на клиническое течение, предоставление научно обоснованных рекомендаций по их коррекции. Регистр МПС I (www.mpsiregistry.com) был создан компаниями Genzyme (Кембридж, Массачусетс) и BioMarin (Novato, CA) в качестве постмаркетингового нормативного обязательства после утверждения Laronidase. Полученные результаты используются для совершенствования и разработки наиболее эффективной терапевтической тактики лечения и дальнейшей стратегии оказания помощи пациентам с МПС I [13, 44].

Заключение

С появлением ТГСК и ФЗТ существуют эффективные методы лечения пациентов с МПС I. Они наиболее показаны в ранней стадии заболевания до наступления необратимых изменений. Крайне важным является своевременное распознавание плеяды клинических симптомов заболевания, направление больных детей к специалистам междисциплинарного центра, имеющим опыт в оказании помощи пациентам с лизосомными болезнями накопления.

Каждый ребенок с МПС I может иметь различную клинику заболевания. Поэтому не существует единого вмешательства или управления стратегией оказания помощи. Варианты лечения болезни должны разрабатываться в каждом отдельном случае индивидуально, в том числе в зависимости от возраста ребенка при постановке диагноза, тяжести заболевания, степени и типа клинической вовлеченности. Систематическая оценка состояния здоровья улучшает качество жизни детей с МПС I и их семей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Moore D., Connock M.J., Wraith E., Lavery C. The prevalence of and survival in Mucopolysaccharidosis I: Hurler, Hurler-Scheie and Scheie syndromes in the UK // *Orphanet J. Rare Dis.* — Sep. 16. — 2008. — № 3. — P. 24 [Medline].
2. Vijay S., Wraith J.E. Clinical presentation and follow-up of patients with the attenuated phenotype of mucopolysaccharidosis type I // *Acta Paediatr.* — 2005. — Vol. 94, № 7. — P. 872-877.
3. Pastores G., Arn P., Beck M. et al. The MPS I registry: design, methodology, and early findings of a global disease registry for monitoring patients with mucopolysaccharidosis type I // *Mol. Genet. Metab.* — 2007. — Vol. 91, № 1. — P. 37-47.



4. Scott H.S., Bunge S., Gal A., Clarke L.A., Morris C.P., Hopwood J.J. Molecular genetics of mucopolysaccharidosis type I: diagnostic, clinical, and biological implications // *Hum. Mutat.* — 1995. — Vol. 6, № 4. — P. 288-302.
5. Terlato N.J., Cox G.F. Can mucopolysaccharidosis type I disease severity be predicted based on a patient's genotype? A comprehensive review of the literature // *Genet. Med.* — 2003. — Vol. 5, № 4. — P. 286-294.
6. Burton B.K., Giugliani R. Diagnosing Hunter syndrome in pediatric practice: practical considerations and common pitfalls // *Eur. J. Pediatr.* — 2012. — Vol. 171, № 4. — P. 631-639.
7. Müller K.B., Pereira V.G., Martins A.M., D'Almeida V. Evaluation of a-iduronidase in dried blood spots is an accurate tool for mucopolysaccharidosis I diagnosis // *J. Clin. Lab. Anal.* — 2011. — Vol. 25, № 4. — P. 251-4 [Medline].
8. Scott C.R., Elliott S., Buroker N. et al Identification of Infants at Risk for Developing Fabry, Pompe, or Mucopolysaccharidosis-I from Newborn Blood Spots by Tandem Mass Spectrometry // *The J. of Pediatrics.* — 2013. — Vol. 163, Issue 2. — P. 498-503.
9. Muenzer J., Wraith J.E., Clarke L.A. Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines // *Pediatrics.* — Jan 2009. — Vol. 123, № 1. — P. 19-29 [Medline].
10. http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=EN&Expert=9347311/ website
11. Khan S., Sehat K., Calthorpe D. Cervical cord compression in an elderly patient with Hurler's syndrome: a case report // *Spine.* — 2003. — Vol. 28, № 16. — E313-E315.
12. Boor R., Miebach E., Bruhl K., Beck M. Abnormal somatosensory evoked potentials indicate compressive cervical myelopathy in mucopolysaccharidoses // *Neuropediatrics.* — 2000. — Vol. 31, № 3. — P. 122-127.
13. Arn P., Wraith J.E., Underhill L. Characterization of Surgical Procedures in Patients with Mucopolysaccharidosis Type I: Findings from the MPS I Registry // *J. Pediatr.* — Feb 11 2009 [Medline].
14. Ashworth J.L., Biswas S., Wraith E., Lloyd I.C. The ocular features of the mucopolysaccharidoses // *Eye.* — 2006. — Vol. 20, № 5. — P. 553-563.
15. Ashworth J.L., Biswas S., Wraith E., Lloyd I.C. Mucopolysaccharidoses and the eye. // *Surv. Ophthalmol.* — 2006. — Vol. 51, № 1. — P. 1-17.
16. Santamaria F., Andreucci M.V., Parenti G. et al. Upper airway obstructive disease in mucopolysaccharidoses: polysomnography, computed tomography and nasal endoscopy findings // *J. Inherit. Metab. Dis.* — 2007. — Vol. 30, № 5. — P. 743-749.
17. Wraith J.E. The first 5 years of clinical experience with laronidase enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I // *Expert Opin. Pharmacother.* — 2005. — Vol. 6, № 3. — P. 489-506.
18. Kampmann C., Beck M., Morin I., Loehr J. Prevalence and Characterization of Cardiac Involvement in Hunter Syndrome // *The J. of Pediatrics.* — 2011. — Vol. 159, Issue 2. — P. 327-331.
19. Fischer T.A., Lehr H.A., Nixdorff U., Meyer J. Combined aortic and mitral stenosis in mucopolysaccharidosis type I-S (Ullrich - Scheie syndrome) // *Heart.* — 1999. — Vol. 81, № 1. — P. 97-99.
20. Minakata K., Konishi Y., Matsumoto M., Miwa S. Surgical treatment for Scheie's syndrome (mucopolysaccharidosis type I-S): report of two cases // *Jpn. Circ. J.* — 1998. — Vol. 62, № 9. — P. 700-703.
21. Pastores G.M. Musculoskeletal complications encountered in the lysosomal storage disorders // *Best Pract Res Clin Rheumatol.* — Oct 2008. — Vol. 22, № 5. — P. 937-47 [Medline].
22. Arn P., Whitley C., Wraith J.E. et al. High rate of postoperative mortality in patients with mucopolysaccharidosis I: findings from the MPS I Registry // *J. Pediatr. Surg.* — 2012. — Vol. 47, № 3. — P. 477-484. [Medline]
23. Hinek A., Wilson S.E. Impaired elastogenesis in Hurler disease: dermatan sulfate accumulation linked to deficiency in elastinbinding protein and elastic fiber assembly // *Am. J. Pathol.* — 2000. — Vol. 156, № 3. — P. 925-938.
24. Grigull L., Beilken A., Schrappe M. et al. Transplantation of allogeneic CD34-selected stem cells after fludarabine-based conditioning regimen for children with mucopolysaccharidosis 1H (M. Hurler) // *Bone Marrow Transplant.* — 2005. — Vol. 35, № 3. — P. 265-269.
25. Hobbs J.R., Hugh-Jones K., Barrett A.J. et al. Reversal of clinical features of Hurler's disease and biochemical improvement after treatment by bone-marrow transplantation // *Lancet.* — 1981. — Vol. 2, № 8249. — P. 709-712.
26. Krivit W., Peters C., Shapiro E.G. Bone marrow transplantation as effective treatment of central nervous system disease in globoid cell leukodystrophy, metachromatic leukodystrophy, adrenoleukodystrophy, mannosidosis, fucosidosis, aspartylglucosaminuria, Hurler, Maroteaux-Lamy, and Sly syndromes, and Gaucher disease type III // *Curr. Opin. Neurol.* — 1999. — Vol. 12, № 2. — P. 167-176.
27. Peters C., Shapiro E.G., Krivit W. Hurler syndrome: past, present, and future // *J. Pediatr.* — 1998. — Vol. 133, № 1. — P. 7-9.
28. Boelens J.J., Wynn R.F., O'Meara A. et al. Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation for Hurler's syndrome in Europe: a risk factor analysis for graft failure // *Bone Marrow Transplant.* — 2007. — Vol. 40, № 3. — P. 225-233.
29. Peters C. Hematopoietic cell transplantation for storage diseases. In: Blume KG, Forman SJ, Appelbaum FR, eds. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation*. Malden, MA: Blackwell Science. — 2004. — P. 1455-1470.
30. Peters C., Shapiro E.G., Anderson J. et al. Hurler syndrome, part II: outcome of HLA-genotypically identical sibling and HLA-haplodentical related donor bone marrow transplantation in fifty-four children // *Blood.* — 1998. — Vol. 91, № 72. — P. 601-2608.
31. Braunlin E.A., Stauffer N.R., Peters C.H. et al. Usefulness of bone marrow transplantation in the Hurler syndrome // *Am. J. Cardiol.* — 2003. — Vol. 92, № 7. — P. 882-886.
32. Weisstein J.S., Delgado E., Steinbach L.S., Hart K., Packman S. Musculoskeletal manifestations of Hurler syndrome: long-term follow-up after bone marrow transplantation // *J. Pediatr. Orthop.* — 2004. — Vol. 24, № 1. — P. 97-101.
33. Hite S.H., Peters C., Krivit W. Correction of odontoid dysplasia following bone-marrow transplantation and engraftment (in Hurler syndrome MPS 1H) // *Pediatr Radiol.* — 2000. — Vol. 30, № 7. — P. 464-470.
34. Kakkis E.D., Muenzer J., Tiller G.E. et al. Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidosis I // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 344, № 3. — P. 182-188.
35. Wraith J.E., Clarke L.A., Beck M. et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human a-L-iduronidase (laronidase) // *J. Pediatr.* — 2004. — Vol. 144, № 5. — P. 581-588.
36. Wraith J.E., Beck M., Lane R. et al. Enzyme replacement therapy in patients who have mucopolysaccharidosis I and are younger than 5 years: results of a multinational study of recombinant human a-L-iduronidase (laronidase) // *Pediatrics.* — 2007. — Vol. 120, № 1. Available at: www.pediatrics.org/cgi/content/full/120/1/e37
37. Kakkis E., McEntee M., Schmidtchen A. et al. Long-term and high-dose trials of enzyme replacement therapy in the canine model of mucopolysaccharidosis I // *Biochem Mol Med.* — 1996. — Vol. 58, № 2. — P. 156-167.
38. 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.* — Mar 27 2009 [Medline].
39. Sifuentes M., Doroshow R., Hoft R. et al. A follow-up study of MPS I patients treated with laronidase enzyme replacement therapy for 6 years // *Mol. Genet. Metab.* — 2007. — Vol. 90, № 2. — P. 171-180.
40. Braunlin E.A., Berry J.M., Whitley C.B. Cardiac findings after enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis type I // *Am. J. Cardiol.* — 2006. — Vol. 98, № 3. — P. 416-418.
41. Pitz S., Ogun O., Bajbouj M., Arash L., Schulze-Frenking G. Beck M. Ocular changes in patients with mucopolysaccharidosis I receiving enzyme replacement therapy: a 4-year experience // *Arch. Ophthalmol.* — 2007. — Vol. 125, № 10. — P. 1353-1356.
42. de Ru M.H., Boelens J.J., Das A.M., Jones S.A., van der Lee J.H., Mahlaoui N. et al. Enzyme replacement therapy and/or hematopoietic stem cell transplantation at diagnosis in patients with mucopolysaccharidosis type I: results of a European consensus procedure // *Orphanet J. Rare Dis.* — Aug 10 2011. — P. 6:55 [Medline].
43. Julie B. Eisengart, Kyle D. Rudser, Jakub Tolar et al. Enzyme Replacement is Associated with Better Cognitive Outcomes after Transplant in Hurler Syndrome // *The J. of Pediatrics.* — 2013. — Vol. 162, Issue 2. — P. 375-380.
44. D'Aco K., Underhill L., Rangachari L., Arn P., Cox G.F., Giugliani R. et al. Diagnosis and treatment trends in mucopolysaccharidosis I: findings from the MPS I Registry // *Eur. J. Pediatr.* — 2012. — Vol. 171, № 6. — P. 911-919.