

© ВОЛГИНА С.Я., 2014  
УДК 616-008.939.631-055.5/7-053.2-07-08

**Волгина С.Я.**

## МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ I ТИПА: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ

Казанский государственный медицинский университет, 420126, Казань, ул. Бутлерова, 49

*Представлены данные о мукополисахаридозе I типа (МПС I) у детей, который относится к лизосомным болезням накопления. Выделяют тяжелую и ослабленные формы заболевания, диагностика последних представляет особые трудности для врачей-педиатров. МПС I типа отличается широкой вариабельностью клинических симптомов и представляет собой мультидисциплинарную проблему. В настоящее время существует специфическая терапия МПС I: трансплантация гемопоэтических стволовых клеток и ферментозаместительная терапия (препаратом Альдуразим). Разработан алгоритм лечения пациентов в зависимости от возраста и тяжести заболевания. Клинические результаты, накопленные за длительное время, и эффективность терапии отслеживаются в регистре МПС. Систематическая оценка здоровья детей с МПС I улучшает качество их жизни.*

**Ключевые слова:** дети; мукополисахаридоз I типа; трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ферментозаместительная терапия (Альдуразим).

*S. Ya. Volgina*

MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE I: CURRENT ASPECTS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CHILDREN. (LITERATURE REVIEW)

Kazan State Medical 49, Butlerova Str., Kazan, Russian Federation, 420012

*There are presented data on the type of mucopolysaccharidosis type I (MPS I) in children, the disease which belongs to the lysosomal storage diseases. There are determined severe and mild forms of the disease, diagnosis of the latter presents special difficulties for pediatricians. MPS type I is differed by significant variability of clinical symptoms and poses a multi-disciplinary problem. Currently, there is a specific therapy of MPS I: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and administration of enzyme replacement therapy (drug Aldurazyme®). The algorithm of treating patients accordingly to the age and disease severity has been developed. Long-term clinical results, the effectiveness of therapy is monitored in MPS register. Systematic evaluation of the health of children with MPS I improves the quality of their life.*

**Key words:** children; mucopolysaccharidosis type I; transplantation of hematopoietic stem cells; enzyme replacement therapy (Aldurazyme®).

**М**укополисахаридоз I типа (МПС I) – лизосомная болезнь накопления, обусловленная дефицитом фермента  $\alpha$ -L-идуронидазы, участвующего в катаболизме основного вещества соединительной ткани – гликозаминогликанов (ГАГ). В результате этого происходит прогрессирующее накопление дерматан- 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 3 типа: синдром Гурлер (тяжелый тип), синдром Гурлер–Шейе (средний тип) и синдром Шейе (легкий тип). Есть рекомендации, согласно которым предлагают выделять тяжелый тип МПС I (синдром Гурлер) и ослабленные (синдромы Гурлер–Шейе и Шейе).

Дети с тяжелыми проявлениями заболевания обычно умирают в первые 10 жизни в результате легочно-сердечной недостаточности и прогрессирования неврологической симптоматики [1]. Многие пациенты с ослабленными формами МПС I доживают до взрослого возраста, хотя имеют значительные отклонения в состоянии здоровья [2].

До появления методов специфической терапии детям с МПС I проводили симптоматическое лечение, оказывали паллиативную помощь. Благодаря созданию методик трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и ферментозаместительной терапии (ФЗТ) значительно улучшилось качество жизни пациентов и исход заболевания.

МПС I встречается с частотой 1 случай на 100 тыс. родившихся [3, 4]. Примерно 50–80% пациентов имеют тяжелый тип МПС I. Проведенное популяционное исследование свидетельствовало, что ослабленные фенотипы регистрировались в 26% случаев [5]. Однако эти оценки могут быть необъективными, так как диагностика тяжелых форм проще, чем ослабленных.

**Для корреспонденции:** Волгина Светлана Яковлевна, доктор мед. наук, проф. каф. госпитальной педиатрии с курсами ПП и ПДО, e-mail: Volgina\_Svetlana@mail.ru

Общепризнано, что клиническая гетерогенность МПС I и фенотип во многом определяются мутацией. В настоящее время в базе данных о генных мутациях человека представлено 110 мутаций  $\alpha$ -L-идуронидазы, связанных с МПС I, большинство из которых являются нонсенс-мутациями, миссенс-мутациями или небольшими делециями. Частота вариаций аллелей при МПС I варьирует между этническими группами. Среди европеоидов аллели p.W402X и p.Q70X регистрируются более чем у половины пациентов с МПС I. Эти аллели редко встречаются среди японских, корейских или марокканских пациентов. Дети, которые являются гомозиготными по нонсенс-аллелю или компаунд-гетерозиготами по нонсенс-аллелю, страдают тяжелой формой МПС I. У большинства пациентов с ослабленной формой болезни присутствует более чем 1 миссенс-мутация. Пациенты с аллелями p.R89Q или c.678–7g3a (IVS 5–7g3a) в сочетании с нулевой мутацией обычно имеют ослабленный фенотип [6].

### Диагностика

Вариабельность симптомов МПС I вместе с отсутствием осведомленности родителей и врачей о болезни часто приводит к несвоевременной диагностике. Ослабленные формы могут оставаться недиагностированными многие годы. Даже тяжелая форма болезни, как правило, диагностируется через 12–18 мес после появления первых симптомов. Родители должны обращаться за медицинской помощью при изменениях черт лица ребенка, ограничениях движения суставов, скелетных деформациях, большой окружности головы или частых респираторных инфекциях. Педиатры делают акценты на других характерных проявлениях, таких как кардиомиопатия, рецидивирующие отиты, наличие грыж, поясничного кифоза или горба [7].

Хорошо известно, что эффективность лечения повышается при ранней диагностике заболевания. Измерение уровня ГАГ в моче является чувствительным, но неспецифическим скрининговым тестом при МПС I. Ложноотрицательные результаты могут быть получены при снижении удельного веса мочи (ниже 1,015 г/мл). Окончательный диагноз МПС I базируется на определении активности фермента  $\alpha$ -L-идуронидазы в фибробластах, лейкоцитах, сыворотке или высушенных каплях крови (будет регистрироваться снижение активности) [8]. Доступна пренатальная диагностика, предусматривающая либо оценку уровня фермента, либо ДНК-исследование у членов семьи пациента, у которого мутации известны [9].

### Тактика ведения пациентов с МПС I

При лечении пациентов с МПС I крайне важно проводить регулярную оценку состояния здоровья, патогенетическую и поддерживающую терапию, коррекцию осложнений. Из-за сложности и низкой частоты этого заболевания состояние пациентов лучше контролируется многопрофильной командой специалистов, особенно если больной живет недалеко от

крупного медицинского центра. Вместе с тем лечащий врач должен территориально находиться недалеко от больных, чтобы иметь возможность ежедневно решать их проблемы, направлять к соответствующим специалистам, а также осуществлять связь между членами команды и семьей. Всестороннее изучение основных процессов заболевания включает важные этапы, позволяющие оценить его прогрессирование и ответ на проведенную терапию. Для обеспечения эффективного многопрофильного наблюдения всех пациентов необходимо обследовать ежегодно в ходе краткой госпитализации или посещений поликлиники в течение 1–3 дней. Частоту врачебных осмотров определяют индивидуально исходя из возраста больных детей, клинических проявлений, скорости прогрессирования болезни, видов лечения, а также специализированных потребностей [10].

### Клинические проявления МПС I

*Когнитивное развитие.* Тяжелая форма МПС I представляет собой прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, поэтому когнитивные нарушения являются его отличительной чертой. Выраженные задержки развития, как правило, формируются у детей в возрасте от 12 до 24 мес. В то же время при ослабленных формах болезни познавательная способность нормальная или слегка снижена. Поскольку для тяжелой формы МПС I характерны увеличенный язык, потеря слуха, задержка нервно-психического развития, необходимо развивать у детей 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 в ранних стадиях заболевания. Адаптация окружающей среды к потребностям ребенка (например, наличие клавиатуры с большими символами) может поддерживать его развитие. В связи с этим оценку нейрокогнитивной функции рекомендуется проводить на момент постановки диагноза, затем ежегодно. У детей с ослабленными формами МПС I, которые имеют проблемы в обучении или поведении, наблюдается положительный эффект стандартных вмешательств. В целях выработки мер для повышения успеваемости рекомендуется нейрокогнитивное тестирование [10].

*Неврологические проявления болезни.* Сообщающаяся гидроцефалия – общее проявление тяжелой формы МПС I, при ослабленных формах встречается значительно реже, развивается медленно в пределах от нескольких месяцев до нескольких лет. Нехарактерными являются отек диска зрительного нерва и рвота у ребенка (даже если давление спинномозговой жидкости значительно повышено до > 40 см вод. ст.), но могут наблюдаться аномальные движения глаз и острая потеря зрения. Хроническое увеличение внутричерепного давления способствует задержке нейромоторного развития, появлению проблем со зрением. Компьютерная (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ) головы позволяют определить

размеры желудочков мозга. У пациентов с тяжелой формой МПС I такие исследования следует проводить в момент постановки диагноза, затем каждые 1–2 года, а также когда отмечается ускорение роста головы. При подозрении на сообщающуюся гидроцефалию для измерения давления ликвора предпринимают спинномозговую пункцию. Вентрикулоперитонеальное шунтирование успешно уменьшает головную боль, улучшает характер сна, но не меняет клинические проявления 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 [11].

Компрессия спинного мозга в результате цервикальной миопатии не характерна для больных с тяжелой формой МПС I, хотя подвывихи в шейном отделе позвоночника могут вызывать повреждение спинного мозга. Напротив, у пациентов с ослабленными формами МПС I часто развивается сдавление спинного мозга и появляется цервикальная нестабильность [12].

Диагноз обычно не ставится до тех пор, пока не возникнут слабость в нижних конечностях или нарушения походки. Для оценки стабильности шейного отдела позвоночника у больных с тяжелой формой МПС I важно проведение рентгенографических исследований при сгибании и разгибании шеи. У пациентов с признаками зубовидной дисплазии рентгенографию следует повторять каждые 1–2 года и/или перед любой хирургической процедурой, требующей общей анестезии. Пациенты с ослабленными формами МПС I должны проходить МРТ-исследование головного и спинного мозга по крайней мере каждые 2 года [10].

Любой пациент с МПС I с аномальной походкой, сенсорными изменениями или слабостью в нижних конечностях должен быть проконсультирован неврологом для исключения возможной компрессии спинного мозга. Метод соматосенсорных вызванных потенциалов может быть использован для выявления ранней компрессии спинного мозга, что позволяет определить сроки хирургического вмешательства [13]. Следует отметить, что пациенты с МПС I, которым проводится операция на позвоночнике, подвержены повышенному риску развития осложнений, в том числе инфаркта спинного мозга и нестабильности позвоночника [14].

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, появляющимися только после резкого снижения скорости нервной проводимости, поэтому исследования проводимости должны прово-

диться в момент постановки диагноза ослабленных форм МПС I и каждые последующие годы (ежегодно). Электромиография для большинства пациентов необязательна [3].

*Нарушения со стороны ЛОР-органов.* Даже при отсутствии инфекции дети с тяжелой формой 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 [10].

*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 показаны для всех пациентов с МПС I [10].

*Офтальмологические нарушения.* У пациентов с МПС I наблюдается помутнение роговицы, хотя его степень варьирует. В результате помутнения роговицы больные как с тяжелой, так и с ослабленными формами МПС I могут потерять зрение. У пациентов с обоими фенотипами происходит потеря периферического зрения в результате дегенерации сетчатки и развития ночной слепоты из-за наличия дисфункции палочек. При тяжелой форме МПС I, сопровождающейся гидроцефалией, возможно острое развитие слепоты или открытоугольной глаукомы [15].

Следует помнить, что высокое внутриглазное давление у больных может быть связано с утолщением роговицы, а не с наличием глаукомы. Поэтому пациенты с тяжелой формой МПС I должны ежегодно наблюдаться у офтальмолога. При тяжелых проявлениях заболевания трансплантацию роговицы не проводят, для коррекции рефракции назначают корректирующие линзы. Трансплантация роговицы показана пациентам только с ослабленными формами, что значительно улучшает зрение, хотя помутнение роговицы может развиваться и после ее пересадки. При ослабленных формах необходимы ежегодная оценка зрения, измерение внутриглазного давления и офтальмоскопия. Для исправления рефракции назначают корректирующие линзы [16].

*Респираторные нарушения.* Все пациенты с МПС I, особенно в тяжелой форме, подвержены риску тяжелой дыхательной недостаточности в результате развития рестриктивного (ограничительного) поражения легких, синдрома обструктивного апноэ во сне и/или астмы. Заболевания верхних дыхательных путей могут возникнуть при наличии увеличенного языка, больших миндалин, разрастания аденоидов, сужения трахеи, избыточного отложения ГАГ в тканях дыхательных путей, утолщения голосовых связок. У большинства пациентов с тяжелой формой болезни к 2–3 годам появляются храп и обструктивные заболевания верхних дыхательных путей. Причинами рестриктивного поражения легких являются сочетание скелетных аномалий грудной клетки и позвоночника,

гепатоспленомегалия, ограничивающие экскурсию диафрагмы. Пациентам с тяжелыми обструктивными нарушениями показаны формирование положительного давления в дыхательных путях, дополнительное введение кислорода. При клинических проявлениях астматического синдрома необходимо назначение соответствующих лекарственных препаратов. Полезно удаление увеличенных миндалин и аденоидов. К трахеостомии прибегают для спасения жизни больным с тяжелым апноэ во сне и/или поражением клапанов сердца [17].

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, у пациентов с ослабленными формами – на момент постановки диагноза, далее – ежегодно [10].

*Сердечные нарушения.* У больных с тяжелой формой МПС I развиваются клапанные пороки, аритмия, кардиомиопатия, застойная сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, легочная и системная гипертензия, легочное сердце. Пациенты с тяжелой формой могут внезапно умереть вследствие инфекции верхних дыхательных путей из-за вторичного поражения коронарных артерий. У пациентов с ослабленными формами МПС I обычно определяется дисплазия митрального и аортального клапанов [18, 19].

Все пациенты с МПС I должны наблюдаться кардиологом, включая ЭКГ и Эхо-КГ на момент постановки диагноза, затем ежегодно. Замена сильно поврежденных клапанов сердца выполняется только у пациентов с ослабленной формой МПС I [20, 21].

*Поражения скелета и суставов.* У всех пациентов с тяжелой формой МПС I обнаруживают костные и суставные поражения, которые в конечном счете приводят к серьезной инвалидизации. Появляется характерная деформация поясничного отдела позвоночника (горб), которая становится очевидной с 6–12-месячного возраста. Формируются множественные дилатозы. Развивается деформация позвоночника, в том числе кифоз, сколиоз и кифосколиоз. В результате дисплазии или подвывихов с вовлечением бедренных костей появляются вальгусные и варусные деформации [11].

Кистевой туннельный синдром и вовлеченность фаланг нарушают функцию руки. У пациентов с ослабленной формой МПС I происходит прогрессирование поражения суставов, что 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. Возможны генерализованные боли, связанные с остеопенией и микротрещинами [22].

Дети с умеренными/тяжелыми поражениями скелета должны наблюдаться хирургом-ортопедом. Наличие деформаций позвоночника может потребовать остеосинтеза, поражения вертлужной дисплазии тазобедренного сустава корректируются с помощью остеотомии. У пациентов с МПС I тугоподвижность

суставов и боль снижают путем увеличения пассивного и активного диапазонов движения и гидротерапии. При тяжелой форме МПС I эти меры могут стабилизировать функцию суставов [10].

*Анестезия.* Многие пациенты с МПС I подвергаются существенному риску при использовании анестезии из-за обструкции верхних дыхательных путей. Трудности с интубацией могут стать для них фатальными. Таким больным выполняют процедуры, требующие общего наркоза, только в центрах, имеющих анестезиологов [10].

Нестабильность позвоночника, в частности атлантаоаксиального сустава, требует тщательного позиционирования. Во избежание перерастяжения шеи у всех пациентов должна выполняться рентгенография. Накопление ГАГ в дыхательных путях существенно ограничивает возможности анестезиологов при ларингоскопии гортани. Интубация у пациентов с МПС I является достаточно сложной манипуляцией. Для оценки степени заболевания дыхательных путей может быть использована фибробронхоскопия. Эндотрахеальные трубки должны быть меньше, чем применяемые у других детей соответствующего возраста [23].

*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 регулярно 2 раза в год. Анестезия в случае необходимости должна осуществляться в больнице с обязательным участием анестезиолога [10].

*Грыжи.* У пациентов с МПС I часто встречаются паховая и пупочная грыжи [24].

*Желудочно-кишечные проявления.* Периодические эпизоды диареи могут чередоваться с запорами. Их можно контролировать благодаря изменению пищевого рациона и консервативному использованию слабительных средств. У пациентов с ослабленными формами МПС I также встречаются боли в животе [10].

*Другие важные методы 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. Чтобы помочь пациентам и их семьям справиться с эмоциональными, финансовыми и социальными проблемами, должны быть доступны такие ресурсы, как социальные услуги, семейная психотерапия, а также частные и государственные службы. Важная роль принадлежит и генетической консультации для пациентов и членов их семей, которая должна помочь им понять аутосомно-рецессивный тип наследования МПС I и определить вероятность того, что в будущем потомство не пострадает [10].

## Лечение детей с МПС I

*Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.* В случае успеха ТГСК (используют либо костный мозг, либо стволовые клетки пуповинной крови) можно предотвратить многие, но не все, клинические

признаки тяжелого проявления МПС I. Трансплантацию следует выполнять в дебюте заболевания до развития умственной деградации [25].

Первая успешная пересадка аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) проведена в 1980 г. у годовалого мальчика с тяжелой формой МПС I. Активность фермента  $\alpha$ -L-идуронидазы в плазме крови 13 мес спустя была подобна наблюдаемой у гетерозигот. При этом не отмечалось прогрессирования гепатоспленомегалии, помутнения роговицы [26]. В возрасте 20 лет у пациента отмечено полное приживание трансплантата. Он развивался с интеллектом в диапазоне низких референсных значений, что позволило ему самостоятельно работать [27].

На сегодняшний день ТГСК получили более 400 пациентов с тяжелой формой МПС I. Неудачи в достижении полного приживания трансплантата существенно повышают заболеваемость и смертность. Чтобы оптимизировать приживание трансплантата, предтрансплантационная подготовка должна быть достаточно иммуносупрессивной и миелоаблативной [28].

Несмотря на успехи, полученные при ТГСК, риски остаются значительными. Как показали ретроспективные исследования, смертность составила 15%, частота случаев успешного приживания трансплантата – 56% [29].

Клинический успех ТГСК зависит от возраста ребенка на момент ее проведения, степени клинических проявлений, сердечно-пульмонального статуса, неврологических нарушений, типа донора и способности достижения стабильного приживания трансплантата без развития конфликта трансплантат против хозяина. Развитие речи, коррекция поведенческих и соматических нарушений вносят определенный вклад в успех лечения больного [30]. Лучшие клинические исходы наблюдали у детей в возрасте < 2 лет с коэффициентом развития  $DQ_s > 70$  на момент трансплантации. Одним из наиболее важных преимуществ ТГСК является сохранение интеллектуального развития у детей, которое, как показал генетический анализ, могло бы быть сильно нарушено [31].

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 центральной нервной системы. Хотя ТГСК может улучшить слух у 30–40% детей, она не способствует обратному восстановлению кондуктивных и нейросенсорных нарушений [11].

Гепатоспленомегалия и обструкция верхних дыхательных путей, в том числе апноэ во сне, могут 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 [30].

Проявления со стороны сердца включают сердечную недостаточность и тахикардию, которые кор-

ректируются в течение 1 года после успешной ТГСК. Также улучшаются функции миокарда, проходимость коронарных артерий [32, 33]. Сердечные клапаны остаются резистентными к ТГСК, часто процесс в них даже прогрессирует [28, 30, 32].

Скелетные аномалии сохраняются и после ТГСК, поэтому большинство пациентов с тяжелой формой МПС I при хорошем приживлении трансплантата нуждаются в нескольких ортопедических вмешательствах. Тем не менее у таких пациентов при успешной ТГСК наблюдается снижение степени дисплазии «зубовидной кости» [32].

*Ферментозаместительная терапия.* Альдуразим (ларонидаза или рекомбинантная человеческая  $\alpha$ -L-идуронидаза корпорации «Genzyme») применяют в патогенетической терапии МПС I в США, Европе, России и многих других странах. В настоящее время при проведении клинических исследований Альдуразим получали более 100 пациентов с МПС I.

Проспективное одностороннее исследование (I/II фаза) 10 больных с МПС I в возрасте от 5 до 22 лет, которые еженедельно в течение 52 нед получали внутривенные инфузии рекомбинантной человеческой  $\alpha$ -L-идуронидазы в дозе 125 ЕД/кг, показало, что в результате ФЗТ произошло уменьшение размеров печени (в среднем на 25%) и селезенки (в среднем на 20%), снижение экскреции ГАГ с мочой (на 63%), частоты ночного апноэ (на 61%), значительное увеличение роста пациентов, объема движений в плечевых и локтевых суставах, улучшение функциональных показателей сердечной деятельности и повышение выносливости. Следует отметить, что во время введения препарата у 5 пациентов наблюдалась проходящая крапивница, у 4 появились антитела к Альдуразиму [34].

Проспективное открытое многонациональное исследование (II фаза), включавшее 20 пациентов с МПС I младше 5 лет (средний возраст – 1,3 года), которые получали еженедельные инфузии Альдуразима в дозе 100 ЕД/кг в течение 52 нед (4 пациента в последние 26 нед получали увеличенную дозу вследствие повышения уровня ГАГ в моче на 22-й неделе), свидетельствовало о снижении экскреции ГАГ с мочой (на 61,3%), особенно у пациентов с низким уровнем антител, а также у получавших препарат в дозе 200 ЕД/кг. У половины пациентов нормализовались размеры печени, у остальных она значительно уменьшилась. Доля пациентов с гипертрофией левого желудочка снизилась с 53 до 17%, а масса левого желудочка уменьшилась на 11,3%. Улучшение или нормализация сна зарегистрированы у 67% пациентов. Следует подчеркнуть, что у всех больных с МПС I отмечалось нормальное умственное развитие. Таким образом, была доказана хорошая переносимость препарата Альдуразим. Несмотря на то что в результате лечения у всех пациентов вырабатывались IgG-антитела, только у 35% пациентов появились связанные с инфузией незначительные и легко купируемые реакции (гипертермия, озноб) [35].

Для подтверждения эффективности и безопасности ФЗТ препаратом Альдуразим проводили рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируе-

мое исследование (III фаза). Ежедневно в течение 26 нед 45 пациентам с МПС I вводили либо Альдуразим в дозе 100 ЕД/кг, либо плацебо. У пациентов, принимавших Альдуразим, произошло увеличение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) в среднем на 5,6% ( $p = 0,009$ ), увеличилось расстояние при 6-минутной ходьбе (в среднем на 38,1 м по сравнению с группой плацебо,  $p = 0,039$ ), уменьшились размеры печени (на 18,9%,  $p = 0,001$ ), уровень ГАГ в моче (на 54,1%,  $p < 0,001$ ). У пациентов с тяжелой формой МПС I отмечалось значительное улучшение сна и объема движений в плечевых суставах. Только у 1 пациента появилось осложнение, которое усугублялось существующей обструкцией верхних дыхательных путей и рестриктивными нарушениями со стороны легких, и ему была проведена трахеостомия. Острые респираторные заболевания также могут вызывать реакции, связанные с инфузией. Сделан вывод, что применение Альдуразима значительно повышает функцию дыхания, общее физическое состояние больных, снижает накопление ГАГ и имеет хороший профиль безопасности [36].

В III фазе расширенного исследования эффективности и безопасности Альдуразима® в течение 3,5 года проводилось лечение 45 больных с МПС I в возрасте от 6 до 43 лет (в среднем 15,7 года). В результате экскреция ГАГ с мочой снизилась на  $72 \pm 3\%$ , размеры печени оказались нормальными у 95% пациентов, ФЖЕЛ улучшилась или оставалась стабильной в течение всего периода наблюдения у 73% пациентов, расстояние при 6-минутной ходьбе выросло на  $31,7 \pm 10,2$  м в первые 2 года лечения с итоговым увеличением на  $17,1 \pm 16,8$  м, индекс апноэ-гиппноэ повысился или нормализовался у 94% пациентов. Инфузии препарата переносились хорошо, вместе с тем у 53% пациентов отмечались умеренные, легко купируемые реакции, частота которых значительно снизилась через 6 мес лечения. Антитела к Альдуразиму появились у 93% пациентов, однако 29% больных на момент последней оценки оказались серонегативными. Таким образом, была доказана клиническая эффективность и безопасность препарата Альдуразим у пациентов с МПС I, причем раннее лечение способствовало получению максимальных позитивных результатов [37].

После 4-летнего лечения Альдуразимом в III фазе расширенного исследования у 5 из 8 пациентов стабилизировались изменения со стороны органов зрения (в том числе повысилась острота зрения) [38].

В I/II фазе исследования 6-летнее наблюдение за 5 из 10 пациентов, которые получали Альдуразим, были продемонстрированы клиническое улучшение или стабилизация состояния в отличие от естественного течения заболевания, снижение экскреции ГАГ с мочой, уменьшение размеров печени, а также улучшение или стабилизация диапазона движений в плечевых суставах. Пациенты, прошедшие лечение до полового созревания, существенно выросли [39].

При 7-летнем использовании Альдуразима зарегистрировано уменьшение гипертрофии левого желудочка у 5 из 10 пациентов, вместе с тем у 1 пациента митральный и аортальный клапаны оставались

утолщенными, в некоторых случаях наблюдалось прогрессирование процесса, появление регургитации [40].

Следует подчеркнуть, что Альдуразим не проникает через гематоэнцефалический барьер, следовательно, не улучшает когнитивные функции или деятельность центральной нервной системы у пациентов с МПС I. Как ТГСК, так и применение Альдуразима не позволяет скорректировать поражения клапанов сердца или скелетные аномалии, хотя улучшают или сохраняет подвижность суставов. Ранняя терапия, начатая до формирования необратимых процессов, более эффективна, особенно при ослабленных формах МПС I.

*Ферментозаместительная терапия и трансплантация костного мозга.* Краткосрочное применение Альдуразима (в течение 12 нед до и 8 нед после трансплантации) в сочетании с ТГСК у тяжелобольных, страдающих МПС I, показало, что оно патогенетически обоснованно и безопасно, снижает смертность, улучшает приживление трансплантата, особенно у пациентов с незначительными клиническими проявлениями. Альдуразим® можно использовать при частичном приживлении трансплантата, однако опыт в этой группе ограничен [41–43].

### Алгоритм лечения [10]

Соотношение риск/польза ТГСК в сравнении с ФЗТ следует определять индивидуально для каждого пациента с МПС I. Важное значение имеют возраст пациента, фенотип заболевания, тяжесть клинической картины и потенциал роста. Если ухудшение состояния ребенка ожидаемо на основании клинических данных, результатов тестирования нервно-психического развития, информации генотипа (например, идентификация 2 нонсенс-мутаций), при стабилизации нейрокогнитивной функции ТГСК оказывает более благоприятное и долгосрочное клиническое воздействие, чем ФЗТ. Назначение Альдуразима перед ТГСК также улучшает состояние здоровья пациентов и увеличивает их шансы на успешный исход трансплантации. Дети с ослабленными фенотипами должны получать ФЗТ.

У детей с когнитивными нарушениями младше 2 лет ФЗТ сопряжена с более низкими рисками развития осложнений, чем ТГСК, она может привести к уменьшению физических проявлений болезни и улучшению качества жизни. Для больных детей старше 2,5 лет, у которых психическое развитие уже нарушено, Альдуразим является необходимым средством патогенетической терапии. Детям старше 2,5 года, не имеющим неврологических или когнитивных повреждений, также рекомендуется Альдуразим. В этом случае ТГСК не имеет терапевтических преимуществ перед ФЗТ и не показана, поскольку связано с высоким риском осложнений.

### Роль регистра МПС I

Результаты долгосрочных клинических исследований необходимы для того, чтобы лучше понять,

как варианты лечения влияют на клиническое течение заболеваний и принятие решений относительно научно обоснованных рекомендаций по их коррекции. Регистр МПС I ([www.mpsiregistry.com](http://www.mpsiregistry.com)) был создан компаниями «Genzyme» и «BioMarin» в качестве постмаркетингового нормативного обязательства после утверждения препарата Альдуразим. Полученные результаты используют для совершенствования и выработки наиболее эффективной тактики лечения и дальнейшей стратегии оказания помощи пациентам с МПС I [3, 44].

### З а к л ю ч е н и е

Благодаря появлению ТГСК и ФЗТ мы располагаем эффективными методами лечения пациентов с МПС I. Они наиболее показаны в ранней стадии заболевания – до необратимых изменений. Крайне важны своевременное распознавание плеяды клинических симптомов заболеваний, направление больных детей к специалистам междисциплинарного центра, имеющим опыт оказания помощи пациентам с лизосомными болезнями накопления.

Каждый ребенок с МПС I может иметь клинические проявления, отличающиеся от картины у других детей, поэтому не существует единого вмешательства или управления стратегией оказания помощи. Варианты лечения должны разрабатываться в каждом 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 членов их семей.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 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.* 2008; 16 (3): 24.
- Vijay S., Wraith J.E. Clinical presentation and follow-up of patients with the attenuated phenotype of mucopolysaccharidosis type I. *Acta Paediatr.* 2005; 94 (7): 872–7.
- 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; 91 (1): 37–47.
- Lin S., Lin H., Wang T. et al. A pilot newborn screening program for Mucopolysaccharidosis type I in Taiwan. *Orphanet J. Rare Dis.* 2013; 8: 147.
- 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; 6 (4): 288–302.
- 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; 5 (4): 286–94.
- Burton B.K., Giugliani R. Diagnosing Hunter syndrome in pediatric practice: practical considerations and common pitfalls. *Eur. J. Pediatr.* 2012; 171 (4): 631–9.
- 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; 25 (4): 251–4.
- 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. *J. Pediatr.* 2013; 163 (2): 498–503.
- Muenzer J., Wraith J.E., Clarke L.A. Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. *Pediatrics.* 2009; 123 (1): 19–29.
- Available at: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=EN&Expert=9347311/](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=EN&Expert=9347311/)
- Khan S., Sehat K., Calthorpe D. Cervical cord compression in an elderly patient with Hurler's syndrome: a case report. *Spine.* 2003; 28 (16): 313–5.
- Boor R., Miebach E., Bruhl K., Beck M. Abnormal somatosensory evoked potentials indicate compressive cervical myelopathy in mucopolysaccharidoses. *Neuropediatrics.* 2000; 31 (3): 122–7.
- 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.* 2009; 154 (6): 859–64. e3.
- Ashworth J.L., Biswas S., Wraith E., Lloyd I.C. The ocular features of the mucopolysaccharidoses. *Eye.* 2006; 20 (5): 553–63.
- Ashworth J.L., Biswas S., Wraith E., Lloyd I.C. Mucopolysaccharidoses and the eye. *Surv. Ophthalmol.* 2006; 51 (1): 1–17.
- Santamaria F., Andreucci M.V., Parenti G. et al. Upper airway obstructive disease in mucopolysaccharidoses: polysomnography, computed tomography and nasal endoscopy findings. *J. Inher. Metab. Dis.* 2007; 30 (5): 743–9.
- Wraith J.E. The first 5 years of clinical experience with laronidase enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I. *Expert. Opin. Pharmacother.* 2005; 6 (3): 489–506.
- Kampmann C., Beck M., Morin I., Loehr J. Prevalence and characterization of cardiac involvement in Hunter syndrome. *J. Pediatr.* 2011; 159 (2): 327–31.
- 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; 81 (1): 97–9.
- 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; 62 (9): 700–3.
- Pastores G.M. Musculoskeletal complications encountered in the lysosomal storage disorders. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2008; 22 (5): 937–47.
- 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; 47 (3): 477–84.
- 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; 156 (3): 925–38.
- 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; 35 (3): 265–9.
- 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; 2 (8249): 709–12.
- 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; 12 (2): 167–76.
- Peters C., Shapiro E.G., Krivit W. Hurler syndrome: past, present, and future. *J. Pediatr.* 1998; 133 (1): 7–9.
- 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; 40 (3): 225–33.
30. Peters C. Hematopoietic cell transplantation for storage diseases. In: Blume K.G., Forman S.J., Appelbaum F.R., eds. *Hematopoietic stem cell transplantation.* Malden, MA: Blackwell Science; 2004: 1455–70.
31. Peters C., Shapiro E.G., Anderson J. et al. Hurler syndrome, part II: outcome of HLA-genotypically identical sibling and HLA-haploidentical related donor bone marrow transplantation in fifty-four children. *Blood.* 1998; 91 (7): 2601–8.
32. Braunlin E.A., Stauffer N.R., Peters C.H. et al. Usefulness of bone marrow transplantation in the Hurler syndrome. *Am. J. Cardiol.* 2003; 92 (7): 882–6.
33. 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; 24 (1): 97–101.
34. Kakkis E.D., Muenzer J., Tiller G.E. et al. Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344 (3): 182–8.
35. 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  $\alpha$ -L-iduronidase (laronidase). *Pediatrics.* 2007; 120 (1): e37–46. Available at: [www.pediatrics.org/cgi/content/full/120/1/e37](http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/120/1/e37)
36. 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  $\alpha$ -L-iduronidase (laronidase). *J. Pediatr.* 2004; 144 (5): 581–8.
37. Clarke L.A., Wraith J.E., Beck M. et al. Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I. *Pediatrics.* 2009; 123: 229–40.
38. 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; 125 (10): 1353–6.
39. Sifuentes M., Doroshov 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; 90 (2): 171–80.
40. Braunlin E.A., Berry J.M., Whitley C.B. Cardiac findings after enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis type I. *Am. J. Cardiol.* 2006; 98 (3): 416–8.
41. de Ru M.H., Boelens J.J., Das A.M. 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.* 2011; 6: 55.
42. <http://www.mpsociety.org/news/mps-in-the-news/>
43. Julie B. Eisengart, Kyle D. Rudser, Jakub Tolar et al. Enzyme replacement is associated with better cognitive outcomes after transplant in Hurler syndrome. *J. Pediatr.* 2013; 162 (2): 375–80.
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; 171 (6): 911–9.

Поступила 10.01.14  
Received 10.01.14