

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ**

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО  
ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗА I ТИПА  
(СИНДРОМ ГУРЛЕР)**

**Сентябрь 2013**

Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению мукополисахаридоза I типа составлены коллективом авторов:

ГУ РДКБ Росздрава (д.м.н. С.В.Михайлова, д.м.н. Е.В.Скоробогатова, к.м.н. Д.В.Балашов, к.м.н. А.А.Бологов, профессор, д.м.н. Н.Н.Ваганов)  
 ФГБУ «Медико-генетический научный центр РАМН» (д.м.н. Е.Ю. Захарова, к.б.н. Е.Ю. Воскобоева), ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии» Минздрава России (профессор П.В.Новиков, д.м.н. А.Н. Семячкина, д.м.н. В.Ю. Воинова),

### Оглавление

Методология	3
Определение	4
Код МКБ-10	4
Эпидемиология	4
Этиология	5
Патогенез	5
Классификация	6
Клиническая картина	6
Клиническая диагностика	8
Лабораторная диагностика	15
Лечение	15
Профилактика	27

## Методология

### Методы, использованные для сбора/селекции доказательств

Доказательной базой для рекомендаций являются поиск в электронных базах данных PubMed и Medline. Данные клинические рекомендации подготовлены на основании международных клинических рекомендаций о диагностике и тактике ведения мукополисахаридоза, типа I (MPSI), разработанных группой экспертов по мукополисахаридозу I типа, а также обзора публикаций клинических исследований. Глубина поиска составила 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств: оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой для оценки силы рекомендаций: мета-анализы высокого качества, систематизированные обзоры рандомизированных контролируемых исследований с низким риском систематических ошибок. Уровень доказательности 1++ -1+. Сила рекомендаций оценивалась по Оксфордской шкале - тип A. Для оценки качества, силы доказательств и формулирования рекомендаций использовался консенсус экспертов.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points-GPPs) базировались на клиническом опыте рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ и публикации по фармакоэкономике не анализировались. Валидизация рекомендаций базировалась на внутренней экспертной оценке. Комментарии, полученные от экспертов, систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами.

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно прорецензированы членами рабочей группы, которые пришли к вводу, что все замечания и комментарии приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Основные рекомендации, уровни доказательности и индикаторы доброкачественной практики приводятся по ходу изложения текста рекомендаций.

Высокотехнологичная помощь больным с мукополисахаридозом типа I предусматривает наличие подготовленного врача в области диагностики и лечения больных с данным заболеванием, знание им побочных эффектов терапии и методов их коррекции, подготовленного среднего медицинского персонала, возможность выполнения контрольных тестов, технологии вспомогательной терапии.

### **Определение**

**Мукополисахаридозы (МПС)** – наследственные заболевания обмена веществ, относящиеся к группе лизосомных болезней накопления. Развитие МПС обусловлено нарушением функции лизосомных ферментов, принимающих участие в деградации гликозаминогликанов (ГАГ) – важных структурных компонентов внутриклеточного матрикса. Накопление частично деградированных ГАГ в лизосомах приводит к постепенной гибели клеток и тканей, и, следовательно, дисфункции органов. Согласно современной классификации различают 15 различных типов МПС. Каждый из них обусловлен недостаточностью одного лизосомного фермента, принимающего участие в каскадных реакциях расщепления ГАГ, что и обуславливает формирование основных клинических проявлений.

### **Код МКБ 10**

E76.0

### **Эпидемиология**

МПС I типа относится к панэтническим заболеваниям с частотой встречаемости 1 на 100 000 живых новорожденных.

## Этиология

Мукополисахаридоз I типа (МПС I) - аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями в структурном гене лизосомного фермента альфа-L-идуронидазы.

Ген альфа-L-идуронидазы – IDUA- расположен на коротком плече хромосомы 4 в локусе 4p16.3. К настоящему времени описано более 100 различных мутаций в гене IDUA. Превалирующее число известных мутаций – точковые в различных экзонах гена IDUA. Для европеоидов характерны две частые мутации – Q70X и W402X.

ДНК-диагностика I типа МПС показала, что мутация Q70X является самой частой в российской популяции больных с синдромом Гурлер и составляет 52,6%, что сравнимо с частотой этой мутации в скандинавских странах – 62%. Мутация W402X в российской популяции составляет лишь 5,3%, в то время как в ряде европейских стран она встречается в 48% случаев.

Сравнительный анализ констатировал, что генотипы Q70X/Q70X, Q70X/W402X, а также сочетание мутаций Q70X и W402X с мелкими делециями или мутациями сайтов сплайсинга влекут за собой формирование тяжелых клинических проявлений синдрома Гурлер.

Генетические компаунды мутаций Q70X или W402X и миссенс-мутаций, как правило, приводят к развитию промежуточной формы заболевания – синдрому Гурлер-Шейе.

## Патогенез

Фермент  $\alpha$ -L-идуронидаза, участвует в катаболизме двух ГАГ – дерматансульфата и гепарансульфата, поэтому именно эти ГАГ и накапливаются в лизосомах. Накопление ГАГ отмечается практически во всех органах и тканях больных: в хрящах, сухожилиях, надкостнице, эндокарде и сосудистой стенке, печени, селезенке и нервной ткани. Отек

мягкой мозговой оболочки вызывает частичную окклюзию субарахноидальных пространств, что приводит к прогрессирующей внутренней и наружной гидроцефалии.

Поражаются клетки коры большого мозга, таламуса, ствола, передних рогов. Тугоподвижность суставов является результатом деформации метафизов, утолщение суставной капсулы обусловлено отложением в ней ГАГ и фиброзом. Обструкция дыхательных путей является следствием сужения трахеи, утолщения голосовых связок, избыточности отечных тканей в верхних дыхательных путях.

### **Классификация**

Согласно современной классификации МПС I типа включает три клинических варианта: синдромы Гурлер, Гурлер-Шейе и Шейе.

### **Клинические проявления МПС I**

Из трех клинических вариантов наиболее тяжелая форма - синдром Гурлер, для которого характерно быстро прогрессирующее течение, приводящее к смертельному исходу на первом десятилетии жизни в результате сердечно-легочных и неврологических нарушений. Для двух других форм заболевания характерна более поздняя манифестация, выраженный клинический полиморфизм и медленное прогрессирование заболевания.

### **Мукополисахаридоз II типа - синдром Гурлер.**

Из трех клинических вариантов патологии синдрому Гурлер (II) свойственна самая высокая частота встречаемости (1:40 000 новорожденных), ранняя манифестация болезни, наиболее тяжелая клиника заболевания и меньшая продолжительность жизни.

У больных с синдромом Гурлер первые клинические признаки заболевания появляются на первом году жизни. В ряде случаев, уже с рождения наблюдаются незначительное увеличение печени, пупочные или пахово-мошоночные грыжи. Характерные изменения черт лица по типу «гарголизма» становятся очевидными к концу первого года жизни. Другими

наиболее частыми манифестными симптомами являются тугоподвижность мелких и крупных суставов, кифоз поясничного отдела позвоночника (поясничный «гибус»), хронические отиты и частые инфекционные заболевания верхних дыхательных путей. По мере прогрессирования заболевания присоединяются симптомы, свидетельствующие о вовлечении в патологический процесс внутренних органов, сердечно-легочной, центральной и периферической нервной систем. Ведущими неврологическими симптомами являются снижение интеллекта, задержка речевого развития, изменения мышечного тонуса, сухожильных рефлексов, поражения черепных нервов, комбинированная кондуктивная и нейросенсорная тугоухость. Часто наблюдается прогрессирующее помутнение роговицы. Больные погибают обычно в возрасте до 10 лет от обструкции дыхательных путей, респираторных инфекций, сердечной недостаточности.

### **Мукополисахаридоз IH/S типа (Синдром Гурлер-Шейе).**

Частота встречаемости синдрома Гурлер-Шейе (IH/S тип мукополисахаридоза) составляет 1: 80 000-1: 100 000 новорожденных; заболевание характеризует более позднее (1-2 годы жизни) проявление болезни, менее тяжелая клиника заболевания, большая продолжительность жизни и нормальный или незначительно сниженный интеллект.

Основными клиническими нарушениями являются поражения сердца и развитие обструктивного синдрома верхних дыхательных путей. У некоторых пациентов наблюдается тотальный спондилолистез, что может приводить к компрессии спинного мозга. Больные, как правило, адекватно социально адаптированы, успешно учатся в общеобразовательных школах, часто имеют хобби и получают среднее специальное или высшее образование (чаще гуманитарное).

Большинство пациентов доживают до 3-5-го десятилетий жизни. Причиной летального исхода является острая сердечно-сосудистая и легочная недостаточность.

## **Мукополисахаридоз IS типа (Синдром Шейе).**

Частота синдрома Шейе (IS тип мукополисахаридоза) составляет 1: 500 000 новорожденных. Ему свойственны еще более легкое течение болезни, мягкие проявления краниофациального дисморфизма по типу гаргоилизма, аортальные пороки сердца, нормальный интеллект.

Ведущими клиническими симптомами являются скелетные нарушения в виде тугоподвижности суставов с развитием карпального туннельного синдрома. Офтальмологические расстройства включают помутнение роговицы, глаукому и пигментную дегенерацию сетчатки. Миелопатия шейного отдела спинного мозга встречается реже, чем при синдроме Гурлер-Шейе.

Больные, как правило, прекрасно интегрированы в общество, могут иметь ученые звания, занимать руководящие посты, а также вступать в брак и иметь здоровое потомство.

### **Клиническая диагностика**

В ряде случаев, выраженный клинический полиморфизм МПС I приводит к ошибочной диагностике, что в свою очередь, обуславливает задержку установления истинного диагноза. Так, пациенты с поздней манифестацией заболевания часто остаются не диагностированными в течение многих лет. В некоторых случаях синдром Гурлер устанавливают только через 12-18 месяцев от появления первых клинических симптомов заболевания. Нередко манифестация болезни с таких клинических симптомов как кардиомиопатия, грыжи, выраженный кифосколиоз, затрудняют раннюю диагностику, и эти дети могут длительно наблюдаться у врачей различных специальностей с изолированными диагнозами врожденных пороков сердца, кифосколиоза и/или входить в группу часто болеющих детей. Раннее выявление этого редкого заболевания крайне необходимо, так как разработанные методы лечения могут предотвратить необратимые повреждения внутренних органов и систем только на начальных стадиях болезни.

## **Особенности фенотипа.**

Пациенты с мукополисахаридозом 1 типа имеют довольно «яркие» фенотипические особенности. Характерны изменения черт лица по типу «гаргоилизма», которые становятся очевидными к концу первого года жизни: большая голова, выступающие лобные бугры, широкие скулы, запавшая переносица, короткие носовые ходы с вывернутыми кнаружи ноздрями, полуоткрытый рот, большой язык, толстые губы.

## **Скелетные нарушения**

Со стороны костно-суставной системы при МПС I выявляется множественная симптоматика. У всех пациентов формируется тугоподвижность всех групп суставов, в результате контрактур межфаланговых суставов и укорочения фаланг, образуются деформации кистей по типу "когтистой лапы". Тазобедренные суставы сформированы неправильно, головки бедренных костей маленькие, уплощенные и узурированные, характерна соха valgum. Подвздошные кости приобретают "треугольную" деформацию. Рентгенологические изменения, видимые при синдроме Гурлер, описываются как множественный дизостоз. Для длинных трубчатых костей характерно расширение диафизов, рентгенологически неправильно проявляющиеся метафизы и эпифизы. Ключицы укорочены, утолщены. Ребра описываются как «веслообразные», их вертебральные концы сужены, а стернальные - утолщены и расширены. Фаланги кистей и стоп укорочены, имеют трапециевидную форму и расширенные диафизы. Формируются платиспондилия, кифоз, кифосколиоз. Позвонки расширены в поперечнике, высота их уменьшена. В участках, где сформирован кифоз или кифосколиоз, выявлено недоразвитие поперечных отростков позвонков или их "языкообразная" деформация.

## **Неврологические нарушения**

Прогрессирующие психические расстройства характерны для 1 клинического варианта - синдрома Гурлер, в то время как при мягких

формах МПС I (синдромы Гурлер-Шейе и Шейе) интеллект больных практически не страдает или наблюдаются легкие когнитивные нарушения.

Психомоторное развитие при синдроме Гурлер идет с заметным возрастным отставанием и достигает максимального развития на уровне 2-4 лет, затем останавливается и переходит (вместе с моторным развитием) в стадию регресса, достигая полной деменции. Однако систематические занятия, направленные на развитие когнитивных функций, способствуют более длительному сохранению интеллекта. Поведение у таких больных обычно дружелюбное, они способны к обучению, послушны и охотно идут на контакт с окружающими. Дети с синдромами Гурлер-Шейе и Шейе с легкими интеллектуальными или поведенческими нарушениями нередко нуждаются в помощи психологов, логопедов и, как правило, хорошо отвечают на нейротрофическую, ноотропную и вазоактивную терапию.

Прогрессирующая сообщающаяся гидроцефалия является наиболее частым симптомом синдрома Гурлер и редко встречается при мягких формах МПС I типа (синдромах Гурлер-Шейе и Шейе). Иногда у таких детей наблюдаются застой дисков зрительных нервов и рвота. У ряда больных первыми симптомами прогрессирующей гидроцефалии могут быть острая потеря зрения и нистагмические движения глазных яблок. Хроническая внутричерепная гипертензия у больных с синдромом Гурлер приводит к задержке психоречевого развития и снижению зрения. Всем больным с синдромом Гурлер необходимо ежегодно проводить рентгеновскую компьютерную и/или магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга для оценки размеров желудочковой системы, степени атрофии и внутричерепной гипертензии. Нередко при сообщающейся гидроцефалии показано проведение вентрикулоперитонеального шунтирования. Компрессия спинного мозга на уровне шейного отдела позвоночника не является типичной для синдрома Гурлер, а чаще встречается при мягких формах МПС I (синдромах Гурлер-Шейе и Шейе). В таких случаях это

способствует возникновению у пациентов нарушения походки и нижнего парапареза.

Всем больным с МПС I показано проведение рентгенографии шейного отдела позвоночника с функциональными пробами для выявления его нестабильности. У детей с подозрением на одонтоидную дисплазию данный вид исследования должен проводиться ежегодно. Гипоплазия зубовидного отростка второго шейного позвонка приводит к нестабильности атлантоаксиального сочленения, что может способствовать развитию цервикальной миелопатии. Эти анатомические особенности больных необходимо учитывать при проведении анестезии. При синдромах Гурлер-Шейе и Шейе рекомендован контроль за показателями МРТ шейного отдела позвоночника не реже одного раза в два года. Компрессия спинного мозга с развитием миелопатии является показанием для осуществления хирургического вмешательства.

Туннельный синдром карпальной области развивается, как правило, у пациентов с синдромами Гурлер-Шейе и Шейе. Обычно такие больные предъявляют жалобы на боли, онемение и покалывание в кистях рук, преимущественно, по ночам. При электронейромиографии регистрируется снижение скорости проведения по срединному нерву. В тяжелых случаях показано хирургическое вмешательство. У таких пациентов проведение электронейромиографии должно осуществляться ежегодно или 1 раз в два года.

### **Нарушения органа слуха**

Для синдрома Гурлер характерны хронические риниты, отиты, для мягких форм МПС I - хронические синуситы. Тонзиллотомия и аденотомия показаны всем пациентам с МПС I, имеющих храпящее и нарушенное дыхание.

Одним из наиболее характерных симптомов для больных с МПС I является кондуктивная и/или нейросенсорная, а также (чаще всего)

смешанная тугоухость. Кондуктивная тугоухость развивается в результате блокирования Евстахиевой трубы (хроническая ринорея, аденоиды), что создает отрицательное давление в среднем ухе, приводящее к нарушению оттока секрета. Повышение со временем вязкости секрета способствует закупорке барабанной перепонки. Другой причиной развития тугоухости является блокирование окончания слухового нерва. Перечисленные изменения в слуховом аппарате приводят к прогрессивной потере слуха вплоть до полной глухоты.

Больным с МПС I необходимы ежегодные аудиологические обследования.

### **Нарушения органа зрения**

У всех пациентов с МПС I типа выявляется помутнение роговицы, которое может сочетаться с открытоугольной глаукомой или с частичной атрофией дисков зрительных нервов (как следствие прогрессирующей гидроцефалии). У некоторых больных наблюдаются снижение остроты зрения, в результате пигментной дегенерации сетчатки, и ночная слепота, обусловленная дисфункцией палочек сетчатки.

Всем пациентам с МПС I показано ежегодное измерение внутриглазного давления для своевременного выявления глаукомы.

В редких случаях решается вопрос о трансплантации роговицы.

### **Нарушения дыхательной системы.**

Всем пациентам с МПС I свойственна разнообразная патология дыхательной системы: 1) шумное дыхание, за счет отека и гипертрофии слизистых верхних дыхательных путей и укорочения трахеи; 2) хроническая ринорея, вследствие анатомических особенностей строения носовых ходов (короткие задние носовые ходы); 3) неспецифические инфекции верхних дыхательных путей; 4) часто повторяющиеся бронхиты и пневмонии, причиной которых являются: снижение вентиляционной функции легких из-за деформации грудной клетки; ограничения экскурсии диафрагмы, в

результате гепатоспленомегалии, отека и гипертрофии слизистой бронхов и укорочения трахеи; 5) возникновение ночных апноэ обусловлены гипертрофией аденоидов и миндалин, а также, описанными выше, изменениями в трахее.

Пациентам с тяжелыми дыхательными нарушениями показана CPAP-терапия (метод создания постоянного положительного давления в дыхательных путях).

### **Сердечно-сосудистая патология**

У всех пациентов с МПС I патология сердечно-сосудистой системы характеризуется утолщением миокарда, снижением сократительной способности сердечной мышцы и уплотнением клапанного аппарата, приводящими к формированию пороков сердца.

Показано, что у лиц с I клиническим вариантом МПС I (синдром Гурлер), сердечная патология обычно развивается в раннем возрасте и быстро прогрессирует, в то время как при синдромах Гурлер-Шейе и Шейе поражение сердца проявляется существенно позже и характеризуется более легким и медленным течением. Следует также подчеркнуть, что поражение сердца при МПС I долгое время не сопровождается характерной клинической симптоматикой и поэтому остается не диагностированным.

Наиболее характерной патологией сердца при МПС I большинство исследователей считает прогрессирующее поражение его клапанов, которое регистрируется более чем у 80% лиц с тремя клиническими вариантами МПС I. В большинстве исследований сообщается, что клапанная регургитация является более распространенной, чем стеноз. При этом поражение митрального клапана встречается чаще, по сравнению с аортальным. Вовлечение в патологический процесс левосторонних клапанов (митрального и аортального) относительно правосторонних (трехстворчатого и легочного) по своим проявлениям более значимо.

Клапанный стеноз или недостаточность приводят к перегрузке объёмов левых предсердия и/или желудочка, дилатации и гипертрофии последнего и, в конечном итоге, систолической и диастолической дисфункции.

Ретроспективное наблюдение за детьми с МПС I констатирует, что гипертрофия левого желудочка и диастолическая дисфункция проявляются на ранних стадиях основного заболевания, в то время как дилатация желудочков и систолическая дисфункция свойственны поздним стадиям болезни.

У пациентов с МПС I обнаруживается также увеличение толщины стенки крупных сосудов с сужением или расширением их диаметра. Диффузное сужение грудной и брюшной аорты наблюдается у 30% лиц с синдромом Гурлер, нередко является причиной развития артериальной гипертензии и может потребовать хирургического вмешательства.

Дети с МПС должны пройти кардиологическое обследование, эхокардиографию и 12-канальную ЭКГ сразу после постановки диагноза, затем необходим регулярный мониторинг (каждые 1 – 2 года при МПС I) для своевременного выявления кардиологических изменений и их динамики. Полная кардиологическая оценка включает измерение артериального давления на руках и ногах, тщательную аускультацию, выполнение трансторакальной двумерной и доплеровской эхокардиографии, 12-канальной ЭКГ и холтеровского мониторирования.

### **Нарушения желудочно-кишечного тракта.**

У больных с МПС I нередко наблюдается неустойчивый стул. При формах Гурлер-Шейе и Шейе часто возникают боли в животе. Характерными являются дефекты передней брюшной стенки, в виде сочетанных или изолированных грыж (пупочной, паховой, пахово-мошоночной и вентральной). Живот увеличен в объеме за счет гепатоспленомегалии и слабости прямых мышц живота.

Гепатоспленомегалия - постоянно присутствующий симптом у всех описанных пациентов.

### **Лабораторная диагностика**

Подтверждающая биохимическая диагностика МПС I заключается в определении уровня экскреции гликозамигликанов (ГАГ) мочи и их фракций, а также измерении активности лизосомной  $\alpha$ -L-идуронидазы в лейкоцитах периферической крови или культуре кожных фибробластов.

Суммарная почечная экскреция ГАГ увеличена, преимущественно, за счет повышенного выведения с мочой фракций дерматан - и гепаран - сульфатов.

Активность  $\alpha$ -L-идуронидазы измеряется с использованием искусственного флюорогенного или хромогенного субстратов.

Большое значение придается ДНК-диагностике МПС I типа (определение генотипа пробанда).

### **Лечение МПС I**

На сегодняшний день разработаны два эффективных метода лечения МПС I типа: трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и ферментная заместительная терапия (ФЗТ).

#### **Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток**

В 1980 году была впервые проведена алогенная ТГСК больному в возрасте 1 года с тяжелой формой МПС I типа. Спустя 13 месяцев после проведенной ТГСК активность фермента  $\alpha$ -L-идуронидазы у ребенка соответствовала уровню гетерозиготных носителей, регрессировали гепатоспленомегалия, помутнение роговицы и перестала прогрессировать задержка психомоторного развития. К 20-летнему возрасту у пациента наблюдалось полное приживание трансплантата, уровень интеллекта соответствовал нижней границы нормы.

К настоящему моменту проведено более 400 трансплантаций у больных с синдромом Гурлер с применением как клеток костного мозга, так

и пуповинной крови. ТГСК применяется для лечения только тяжелых форм МПС I типа – синдрома Гурлер, что позволяет корректировать недостаточность фермента  $\alpha$ -L-идуронидазы и, в свою очередь, приводит к значительному улучшению состояния пациента, хотя некоторые тяжелые осложнения заболевания полностью не регрессируют. Несмотря на высокий риск серьезных посттрансплантационных осложнений, ТГСК должна быть проведена как можно раньше, до появления грубых неврологических расстройств. Вопрос о возможной реализации данного вида лечения решается коллегиально только после тщательного обследования кандидата на проведение ТГСК.

Претрансплантационная терапия должна обладать выраженной иммуносупрессией. В последнее время увеличилась выживаемость больных после ТГСК, хотя риск угрозы для жизни детей сохраняется высоким. Ретроспективный анализ показал, что выживаемость больных после ТГСК составляет 85%. Клиническая эффективность ТГСК зависит от возраста ребенка на момент оперативного вмешательства, степени тяжести клинических нарушений, особенно состояния сердечно-сосудистой и нервной систем, а также типа донора и возможности достичь стабильной приживляемости трансплантата без развития реакции трансплантата против хозяина. Наилучший клинический исход наблюдался у детей в возрасте до двух лет с высоким коэффициентом психомоторного развития. Одним из наиболее значимых эффектов трансплантации является сохранение интеллектуального развития детей, имеющих тяжелый генотип, ассоциированный с серьезными умственными расстройствами. Улучшение слуха, подвижности суставов, состояния сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем, сообщающейся гидроцефалии также способствуют повышению интеллектуального развития детей. ТГСК снижает степень тугоухости у 30-40% больных, однако полное восстановление слуха невозможно у детей с нейросенсорной и кондуктивной тугоухостью тяжелой степени.

Гепатоспленомегалия, обструкция верхних дыхательных путей, апноэ во сне могут полностью регрессировать спустя несколько месяцев после проведения ТГСК.

Огрубление черт лица становится менее выраженным, также улучшаются ростовые показатели детей, а уровень экскретируемых с мочой ГАГ приближается к нормальным значениям. Помутнение роговицы стабилизируется или медленно разрешается, также нормализуется внутриглазное давление. Сердечные-сосудистые нарушения, включающие, в первую очередь, тахикардию и сердечную недостаточность уменьшаются через 1 год после ТГСК. При этом патология клапанов сердца остается прежней и часто даже прогрессирует.

Изменения скелета, как правило, не отвечают на ТГСК и большинство пациентов с синдромом Гурлер и хорошей приживаемостью трансплантата в дальнейшем нуждаются в ортопедической коррекции.

### ***Ферментозамещающая терапия.***

В настоящее время все большую актуальность приобретает новая технология лечения мукополисахаридозов - ферментозаместительная терапия. Этот метод лечения по праву считается одним из самых надежных и физиологичных способов терапии на сегодняшний день. Идея о возможности коррекции лизосомных болезней накопления посредством введения фермента впервые была высказана исследователями почти 50 лет назад, в 1964 году [C. Deduve], однако до внедрения данного метода лечения в клиническую практику потребовалось около 40 лет. Решающей предпосылкой для разработки ферментозаместительной терапии явилось открытие механизмов посттрансляционной модификации и транспорта лизосомных ферментов. Так, было установлено, что на поверхности клеточных мембран находятся маннозо-6- фосфатные рецепторы, которые могут связывать и переносить фермент внутрь клетки. В экспериментальных

работах на культуре клеток с низкой активностью лизосомных ферментов было показано, что внесенный в культуральную среду экзогенный фермент способен проникать в клетку и успешно катаболизировать накопленный внутриклеточный субстрат. При этом было доказано отсутствие необходимости использования высоких доз фермента, так как оказалось, что наличие даже 1-5% активности энзима от его нормальных значений достаточно для коррекции метаболического дефекта.

Ферментозаместительная терапия безопасна, хорошо переносится больными, не вызывает тяжелых нежелательных явлений и приводит к выведению негидролизованного субстрата. Возможные редкие реакции на введение препарата обусловлены образованием антител против введенного белка, но они не постоянны и, как правило, быстро купируются стандартными средствами.

1. Препарат Альдуразим предназначен для ферментозаместительной терапии больным с тремя клиническими вариантами I типа мукополисахаридоза (IH, IH/S и IS типы или синдромы Гурлер, Гурлер-Шейе и Шейе), а также детям с синдромом Гурлер до проведения ТГСК (во время поиска родственного/неродственного донора) и в течение 3 - 6 месяцев после ТГСК до стабилизации состояния ребенка; наряду с этим, Альдуразим показан больным, страдающим синдромом Гурлер, после проведенной ТГСК в тех случаях, когда уровень донорского фермента  $\alpha$ -L-идуронидазы сохраняется на низких значениях.

Препарат разработан и продолжает совершенствоваться американской компанией GENZYME. В России Альдуразим был зарегистрирован в 19 мая 2008 года; его регистрационный номер: РЛС – 003818/08.

Международное непатентованное название препарата – ларонидаза. В 1 мл раствора содержится 100 ЕД (приблизительно 0,58 мг) ларонидазы. Ларонидаза является рекомбинантной формой человеческой  $\alpha$ -L-идуронидазы и производится с помощью технологии рекомбинантной ДНК с использованием клеточной культуры яичника китайского хомячка. Принцип ферментозаместительной терапии основан на восстановлении уровня

энзиматической активности, достаточной для гидролиза накопленных субстратов и для предотвращения их дальнейшего накопления. Установлено, что после внутривенного введения ларонидаза быстро покидает системный кровоток и поглощается клетками, поступая в их лизосомы, по-видимому с помощью маннозо-6-фосфатных рецепторов. Препарат вводится парентерально ( в дозе 100 ЕД/кг массы тела), в течение 3 – 4 часов 1 раз в неделю.

Действие ларонидазы на организм больных с I типом мукополисахаридоза продолжает изучаться. Проведенные клинические испытания были в основном посвящены анализу действия препарата на динамику гепатомегалии, ограничения подвижности суставов, рестриктивного поражения легких, обструкции верхних дыхательных путей и глазной патологии. До настоящего времени мало исследований, изучающих действие препарата на неврологическую симптоматику, хотя в последние годы появились работы, свидетельствующие о неспособности Альдуразима проникать через гематоэнцефалический барьер.

Заключение о безопасности и эффективности Альдуразима было сделано на основании длительного (26 недель) использования препарата у 45 пациентов в возрасте 6 - 43 лет. Все пробанды (за исключением одного) имели промежуточный вариант I типа мукополисахаридоза (H/S тип – синдром Гурлер-Шейе). В исследование включали больных с форсированной жизненной емкостью легких (ФЖЕЛ), составляющей менее 80% от расчетного нормального значения ФЖЕЛ (расчет производили исходя из роста больного), способных стоять в течение 6 минут и пройти расстояние в 5 метров. Группу сравнения составили больные, получавшие плацебо. Анализ результатов исследования показал улучшение дыхательной функции (на 5,6%) и увеличение проходимого расстояния (в среднем на 38,1 метра) у больных, получавших Альдуразим, по сравнению с группой пациентов, использовавших плацебо. Увеличение времени исследования до 50 недель продемонстрировало дальнейшее нарастание этих показателей. Наряду с

этим у 80% больных на фоне лечения Альдуразимом нормализовались размеры печени и снизились показатели почечной экскреции гликозаминогликанов (в среднем на 64,8%).

Отмечены положительные воздействия Альдуразима на состояние сердечно-сосудистой системы (снижение массы левого желудочка у 10 пробандов) и увеличение длины тела больных. Однако эти изменения касались только детей младшего возраста и с легкой формой болезни; у более взрослых пробандов, имеющих тяжелую клинику заболевания, положительная динамика на фоне лечения отсутствовала.

Как отмечают исследователи, в процессе лечения не зарегистрированы показатели, свидетельствующие об улучшении качества жизни больных. Так, не было продемонстрировано улучшения индекса апное-гипопное и увеличения объема движений в суставах.

Наряду с этим анализ результатов проведенного лечения Альдуразимом позволил также выявить ряд побочных эффектов препарата, которые суммированы в таблице.

Таблица

Побочные эффекты, выявленные в процессе лечения 45 больных препаратом Альдуразим

Побочные эффекты:	Количество пациентов: абс.(%)
Артропатия; артралгия; боли в области спины;	9 (20%), 3 (7%);
боли в области брюшной полости;	3 (7%);
нарушения центральной и периферической нервной системы: головная боль;	3 (7%);
изменения кожи и её придатков: сыпь;	4 (9%);
сосудистые (внекардиальные) расстройства: гиперемия.	6 (13%).

Следует заметить, что все 45 больных с I типом мукополисахаридоза, включенные в анализ, были в возрасте 5 лет и старше, и получали лечение

до 12 месяцев. Все перечисленные побочные реакции были легкой или умеренной степени тяжести.

Другая группа состояла из 20 детей в возрасте до 5 лет преимущественно с тяжелой формой болезни, получавших лечение также до 12 месяцев. Побочные реакции, связанные с инфузией препарата, регистрировались примерно у 1/3 больных и все они были умеренной или средней степени тяжести. Наиболее частыми среди них являлись: гиперемия, головная боль, озноб и повышение температуры, тахикардия, сыпь, снижение или повышение артериального давления, боли в брюшной полости и диарея, недостаточное насыщение крови кислородом.

У одного больного через 3 часа после начала введения Альдуразима (на 62 неделе лечения) возникли тяжелые реакции в виде крапивницы и обструкции дыхательных путей, потребовавшей наложения трахеостомы. У трех больных наблюдалось развитие ангионевротического отека.

У нескольких больных с тяжелой формой патологии (II тип мукополисахаридоза) с предшествующим отягощенным анамнезом по заболеваниям бронхо-легочной системы наблюдалось развитие тяжелых реакций, включая бронхоспазм, остановку дыхания и отек лица. Два пациента скончались в результате сердечной недостаточности и остановки дыхания, однако по мнению исследователей, летальный исход не был связан с лечением.

Определение фармакокинетических показателей проводилось на первой, двенадцатой и 26 неделях внутривенного введения Альдуразима в дозе 100 ЕД/кг массы тела при продолжительности инфузии 240 минут. С увеличением времени введения регистрировалось нарастание максимальной плазменной концентрации препарата. Однако по мере продолжения лечения происходило уменьшение объема распределения, что, по-видимому, обусловлено образованием антител и/или уменьшением размеров печени. Установлено, что фармакокинетический профиль

больных в возрасте до 5 лет был идентичен профилю пациентов старшего возраста, но с меньшей степенью тяжести заболевания.

Практически у всех пациентов в процессе лечения происходило накопление антител класса IgG к ларонидазе. Однако до настоящего времени остается неясным влияние образования антител на безопасность и эффективность энзимозаместительной терапии. Решение этого вопроса в настоящее время продолжает разрабатываться.

Таким образом очевидно, что для получения объективной оценки эффективности ферментозаместительной терапии Альдуразимом, исследования в этом направлении должны быть расширены и продолжены.

Необходимо обратить особое внимание на тот факт, что ферментозаместительная терапия должна обязательно проводиться в условиях высокоспециализированной клиники, имеющей большой опыт лечения больных с наследственными метаболическими заболеваниями, оснащенной необходимым оборудованием и медикаментами для оказания экстренной медицинской помощи.

**Характеристика препарата.** Альдуразим представляет собой концентрат для приготовления раствора для внутривенных инфузий.

Каждый флакон 5 мл содержит: действующее вещество - ларонидазу –500 ЕД.

1 мл раствора соответствует 100 ЕД (приблизительно 0,58 мг) ларонидазы.

Ларонидаза является рекомбинантной формой человеческой альфа-L- идуронидазы и производится с помощью технологии рекомбинантной ДНК с использованием клеточной культуры яичника китайского хомячка.

Препарат представляет собой прозрачную или слегка опалесцирующую, бесцветную или бледно-желтого цвета жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: пищеварительный тракт и продукты метаболизма – ферменты.

Код АТХ: А16АВ05.

Рекомендованный режим дозирования препарата Альдуразим: еженедельное введение в дозе 100 ЕД/кг массы тела в виде внутривенной инфузии, пожизненно.

Пример расчетной дозы Альдуразима для больного с массой тела 18 кг:

1).  $18 \text{ кг} \times 100 \text{ ЕД} = 1800 \text{ ЕД}$  препарата.

2).  $1800 \text{ ЕД} : 500 = 3,6$  флакона – 4 флакона препарата на инфузию (количество флаконов всегда округляется, чтобы весь дорогостоящий препарат был полностью использован).

Начальная скорость введения Альдуразима составляет 2мл/час и продолжается 15 мин, затем каждые 15 мин. постепенно возрастает, максимально до 43 мл/час (лучше до 32 мл/час).

Схема введения препарата:

2 мл/час – 15 мин;

4 мл/час – 15 мин;

8 мл/час – 15 мин;

16 мл/час – 15 мин;

24 мл/час – 15 мин;

32 мл/час – до конца введения Альдуразима.

Такая скорость введения препарата рекомендована для больных с массой тела 20 кг и менее. В том случае, если масса тела больного превышает 20 кг, изменяется схема введения препарата:

5 мл/час – 15 мин;

10 мл/час – 15 мин;

20 мл/час – 15 мин;

40 мл/час – 15 мин;

80 мл/час – до конца введения Альдуразима.

Общий объем инфузии определяется на основании массы тела пациента: если она соответствует 20 кг или менее, объем инфузии составляет 100 мл, и 250 мл – при массе тела больного свыше 20 кг.

Альдуразим разводится в стерильном физиологическом растворе (натрия хлорид 9 мг/мл- 0,9%). При подготовке инфузионного раствора из флакона извлекается и выливается в отходы объем натрия хлорида 0,9%, равный общему объему Альдуразима, который должен быть добавлен. Например: больной с массой тела 18 кг должен получить 4 флакона (или 20 мл) Альдуразима. Следовательно, из флакона с физиологическим раствором, объемом 100 мл, извлекается и выливается в отходы 20 мл хлорида натрия и вместо него вводится 20 мл (4 флакона) Альдуразима. При массе тела больного более 20 кг расчетное количество физиологического раствора извлекается и выливается из объема 250 мл.

Иглой 18 размера (без фильтра) из необходимого количества флаконов медленно набирается рассчитанная доза Альдуразима. С флаконами необходимо обращаться очень бережно, избегая вспенивания их содержимого и образования пузырьков. Введение набранного раствора Альдуразима в инфузионный раствор натрия хлорида (0,9%) происходит медленно, что достигается за счет направления кончика иглы под углом. После введения Альдуразима инфузионный раствор осторожно перемешивается.

Перед использованием раствор обязательно визуально проверяется на наличие твердых частиц. В работе должны использоваться только прозрачные и бесцветные растворы.

**Форма выпуска.** Альдуразим 100ЕД/мл выпускается по 5 мл концентрата для приготовления раствора в прозрачных стеклянных флаконах первого гидролитического класса, закрывающиеся пробкой из силиконизированного хлорбутилкаучука, под алюминиевой обкаткой, на

которую надет пластиковый колпачек марки «FLIP OFF» из полипропилена. Каждый флакон с инструкцией по применению помещается в картонную пачку.

Размер упаковки Альдуразима 100 ЕД/мл: 1, 10 или 25 флаконов в картонной пачке.

***Хранение.*** Хранить при температуре от 2° до 8° С (в холодильнике).

С точки зрения микробиологической безопасности препарат должен быть использован сразу же после приготовления. В разведенном виде Альдуразим может храниться не более 24 часов при температуре от 2° до 8° С при условии, что разведение препарата было проведено в контролируемых и валидированных асептических условиях.

***Срок годности.*** Невскрытые флаконы – 3 года.

***Условия отпуска из аптек.*** Лекарственный препарат отпускается только по рецепту врача.

***Симптоматическая терапия.***

В лечении больных с тремя клиническими вариантами мукополисахаридоза I типа используется симптоматическая, заместительная и корригирующая терапия. Это относится к применению гепатопротекторов, ноотропов, сердечно-сосудистых и противовоспалительных средств, витаминов и препаратов, улучшающих антиоксидантную защиту и процессы клеточной биоэнергетики. На схеме (в качестве примера) представлен комплекс терапевтических воздействий, назначенный в отделении врожденных и наследственных заболеваний у детей ФГУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии Минздравсоцразвития России» ребенку 12 лет с ИH/S типом мукополисахаридоза (синдром Гурлер-Шейе).

Комплекс терапевтических воздействий для больного 12 лет с I-V типом мукополисахаридоза (синдром Гурлер-Шейе)

Элькар 20% раствор, 200 мг (1 мл) 2 раза в день, 2 месяца, 3-4 курса в год.

Комплекс витаминов: группы В, А, Е, С, фолиевая кислота, 30 дней, 4 курса в год.

Коэнзим Q<sub>10</sub>, 30 мг (1 капсула) 2 раза в день, 30 дней, 3 курса в год.

Рибоксин 0,2, 1 раз в день, 30 дней, 4 курса в год.

Панангин, 1 табл. в день, 30 дней, 4 курса в год.

Эссенциале-форте, 1 капсула 2 раза в день, 30 дней, 4 курса в год.

Кавинтон 0,05, ½ табл. 2 раза в день, 30 дней, 4 курса в год.

Ноотропил 0,4, 2 раза в день, 30 дней, 3 курса в год.

Оксидевит 0,5 мкг 1 раз в день, 6 недель, 3 курса в год.

Остеогенон 1 табл., 2 раза в день, 30 дней, 3 курса в год.

Таким образом, лечение может включать использование неспецифических стимуляторов роста и средств, направленных на борьбу с остеопорозом (оксидевит, остеогенон), нередко встречающимся при мукополисахаридозе I типа.

***Физиотерапевтическое лечение.*** В комплекс симптоматических воздействий при мукополисахаридозе I типа входят физиотерапевтические процедуры:

электрофорез лидазы на область пораженных суставов;

магнитотерапия;

парафиновые аппликации;

лазерная пунктура.

Рекомендуются занятия ЛФК с преимущественным воздействием на опорно-двигательный аппарат (позвоночник и суставы);

общий массаж.

Проводят санацию хронических очагов инфекции носоглотки и полости рта.

***Хирургическое лечение.*** В плановом порядке (на фоне комплексной общеукрепляющей терапии) осуществляют хирургические вмешательства:

антиглаукоматозные операции;  
грыжесечения;  
аденотонзиллэктомии;  
шунтирование гидроцефалии;  
трахеостомии;  
операции по поводу карпального туннельного синдрома;  
протезирование клапанов сердца и тазобедренного сустава.

### **Профилактика**

Пренатальная диагностика возможна путем измерения активности фермента  $\alpha$ -L-идуронидазы в биоптате ворсин хориона на 9-11 неделе беременности, и/или определения спектра ГАГ в амниотической жидкости на 20-22 неделе беременности. Все большее значение придается ДНК-диагностике мукополисахаридоза I типа.

Таким образом, ранняя идентификация и своевременное патогенетическое лечение мукополисахаридоза I типа (синдром Гурлер) будут способствовать предотвращению инвалидизации больных и адекватной интеграции их в общество, а эффективное медико-генетическое консультирование семей позволит существенно сократить появление новых случаев этого тяжелого наследственного заболевания.

