

Г.В. Байдакова¹, А.А. Баранов^{2, 3}, И.В. Вахлова⁴, Н.Д. Вашакмадзе^{2, 5}, Е.Ю. Воскобоева¹, Е.Ю. Захарова¹, Л.М. Кузенкова^{3, 6}, С.И. Куцев¹, В.И. Ларионова⁷, Т.В. Лобжанидзе⁸, Л.К. Михайлова⁹, С.В. Михайлова¹⁰, С.В. Моисеев³, Л.С. Намазова-Баранова^{2, 5, 11}, С.С. Никитин¹², Н.Л. Печатникова¹³, О.А. Полякова⁹, А.Н. Семячкина¹⁴, О.В. Удалова¹⁵

¹ МГНЦ им. академика Н.П.Бочкова, Москва, Российская Федерация

² НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

³ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

⁴ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация

⁵ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

⁶ НМИЦ здоровья детей, Москва, Российская Федерация

⁷ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁸ Городская клиническая больница № 64 ДЗМ, Москва, Российская Федерация

⁹ НМИЦ травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова, Москва, Российская Федерация

¹⁰ Российская детская клиническая больница, Москва, Российская Федерация

¹¹ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация

¹² Общество специалистов по нервно-мышечным заболеваниям, Москва, Российская Федерация

¹³ Морозовская детская городская клиническая больница, Москва, Российская Федерация

¹⁴ Московский НИИ педиатрии и детской хирургии, Москва, Российская Федерация

¹⁵ ПИМУ, Нижний Новгород, Российская Федерация

Современные подходы к ведению детей с мукополисахаридозом I типа

Автор, ответственный за переписку:

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», президент Союза педиатров России

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, **тел.:** +7 (499) 400-47-33, **e-mail:** lsnamazova@yandex.ru

В статье представлены современные сведения об эпидемиологии, этиологии и клинических проявлениях мукополисахаридоза (МПС) I типа у детей. МПС развивается в результате дефицита того или иного лизосомального фермента, что определяет тип болезни. В статье подробно рассмотрены вопросы патогенеза и классификации заболевания. Освещены основанные на доказательной медицине подходы к диагностике, в том числе дифференциальной, особое внимание уделено патогенетическому, симптоматическому, хирургическому лечению МПС.

Ключевые слова: мукополисахаридоз I типа, диагностика, лечение, прогноз, дети

Для цитирования: Байдакова Г.В., Баранов А.А., Вахлова И.В., Вашакмадзе Н.Д., Воскобоева Е.Ю., Захарова Е.Ю., Кузенкова Л.М., Куцев С.И., Ларионова В.И., Лобжанидзе Т.В., Михайлова Л.К., Михайлова С.В., Моисеев С.В., Намазова-Баранова Л.С., Никитин С.С., Печатникова Н.Л., Полякова О.А., Семячкина А.Н., Удалова О.В. Современные подходы к ведению детей с мукополисахаридозом I типа. *Педиатрическая фармакология*. 2022;19(4):342–353. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i4.2443>

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Мукополисахаридоз I типа (МПС I) — наследственная лизосомная болезнь накопления, обусловленная дефицитом фермента альфа-L-идуронидазы и протекающая с различными клиническими проявлениями: задержкой роста, умственной отсталостью, поражением нервной системы, сердечно-легочными нарушениями, гепатоспленомегалией, множественными дистозами, помутнением роговицы. Все вышеперечисленные признаки приводят к инвалидизации, а при тяжелом течении болезни — к летальному исходу [1, 2].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Причиной МПС I является мутация в гене, кодирующем лизосомный фермент альфа-L-идуронидазу. Тип наследования: аутосомно-рецессивный. Ген *IDUA*, кодирующий альфа-L-идуронидазу, локализован в хромосомной области 4p16.3.

Из-за снижения активности фермента происходит накопление различных типов гликозаминогликанов (ГАГ) и развивается соматическая манифестация в виде лицевого дисморфизма, гепатоспленомегалии, поражения сердца, дыхательной системы, изменений скелета, неврологической симптоматики, гематологических и офтальмологических изменений. Вариабельность МПС определяется типом накапливаемого субстрата при недостаточной деградации ГАГ: при МПС I происходит накопление гепарансульфата и дерматансульфата. Дефицит альфа-L-идуронидазы может привести к развитию различных фенотипов болезни, обуславливая отличия в тяжести симптоматики. Выделяют три клинических фенотипа [3–5]:

- синдром Гурлер (МПС I H — тяжелая форма);
- синдром Шейе (МПС I S — легкая форма);
- синдром Гурлер – Шейе (МПС I H/S — промежуточная форма).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

МПС I — это панэтническое заболевание, его частота составляет 1 : 100 000 новорожденных. Приблизительно 50–80% пациентов имеют тяжелую форму заболевания. МПС I H/S (синдром Гурлер – Шейе) встречается с популяционной частотой 1 : 100 000 – 1 : 500 000 новорожденных; МПС I S (синдром Шейе) — 1 : 500 000 новорожденных [6, 7]. Однако нужно учитывать, что существует определенная погрешность в оценке распространенности различных фенотипов заболевания, что может быть связано с более частым выявлением именно тяжелых форм МПС I.

КЛАССИФИКАЦИЯ

В соответствии с дефицитом/отсутствием лизосомных ферментов, соответствующим генным дефектам и тяжести клинической симптоматики, выделяют 11 типов МПС (табл. 1).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

В настоящее время МПС I рассматривается как заболевание с континуумом клинических фенотипов, различающихся по возрасту манифестации, тяжести клинических проявлений и скорости прогрессирования заболевания у пациентов [1–5].

Таким образом, довольно условно выделяют тяжелую форму заболевания (синдром Гурлер) с манифестацией на первом году жизни, прогрессирующей кардиореспираторной недостаточностью и ярко выраженной неврологической симптоматикой и мягкую форму (синдромы

Гурлер – Шейе и Шейе), при которой симптомы появляются в возрасте 4–10 лет и болезнь медленно прогрессирует, при этом некоторые пациенты доживают до взрослого возраста.

С учетом традиционно используемой классификации ниже приведены характерные клинические признаки для МПС I различных форм.

Мукополисахаридоз I S типа — легкая форма

Синонимы: синдром Шейе, МПС I S — легкая форма.

Основные клинические проявления: огрубление черт лица, тугоподвижность суставов, множественный дизостоз, помутнение роговицы [3, 4].

Внешний вид: первые признаки заболевания появляются в возрасте 3–5 лет. Пациенты гиперстенического телосложения с сильно развитой мускулатурой, черты лица грубые, характерен широкий рот с пухлыми губами, нижняя прогнатия. Постепенно развиваются ограничение движений в суставах верхних конечностей, а также тугоподвижность, возникшие и прогрессирующие контрактуры суставов кистей. Наиболее выраженными все симптомы болезни становятся к периоду полового созревания. Возможны повышенное оволосение, короткая шея.

Костная система: могут отмечаться небольшая задержка роста, множественный дизостоз (дисплазия лицевого черепа; плоская переносица, широко расставленные глаза, утолщенные губы, гипоплазированная нижняя челюсть, макроглоссия и гиперплазия десен,

Galina V. Baidakova¹, Alexander A. Baranov^{2, 3}, Irina V. Vakhlova⁴, Nato D. Vashakmadze^{2, 5}, Elena Yu. Voskoboeva¹, Ekaterina Yu. Zakharova¹, Ludmila M. Kuzenkova^{3, 6}, Sergey I. Kutsev¹, Valentina I. Larionova⁷, Tina V. Lobzhanidze⁸, Ludmila K. Mikhailova⁹, Svetlana V. Mikhailova¹⁰, Sergey V. Moiseev³, Leyla S. Namazova-Baranova^{2, 5, 11}, Sergey S. Nikitin¹², Natalya L. Pechatnikova¹³, Olga A. Polyakova⁹, Alla N. Semyachkina¹⁴, Olga V. Udalova¹⁵

¹ Medical Genetic Research Center named after N.P. Bochkov, Moscow, Russian Federation

² Pediatrics and Child Health Research Institute in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

³ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

⁵ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁶ National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

⁷ Institute of Experimental Education, Saint Petersburg, Russian Federation

⁸ City clinical hospital № 64, Moscow, Russian Federation

⁹ National Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics named after N.N. Priorov, Moscow, Russian Federation

¹⁰ Russian Children's Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

¹¹ Belgorod National Research University, Belgorod, Russian Federation

¹² Association of neuro-muscular disorders specialists, Moscow, Russian Federation

¹³ Morozov Children's City Hospital, Moscow, Russian Federation

¹⁴ Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery, Moscow, Russian Federation

¹⁵ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Modern Approaches to the Management of Children with Mucopolysaccharidosis Type I

This article presents modern data on epidemiology, etiology, and clinical manifestations of mucopolysaccharidosis (MPS) type I in children. MPS develops due to deficiency of particular lysosomal enzyme which determines the disease type. The article considers in details disease's pathogenesis and classification. Evidence-based approaches to diagnosis (differential diagnosis included) are covered, moreover, special attention is paid to pathogenetic, symptomatic, and surgical treatment of MPS.

Keywords: mucopolysaccharidosis type I, diagnosis, treatment, prognosis, children

For citation: Baidakova Galina V., Baranov Alexander A., Vakhlova Irina V., Vashakmadze Nato D., Voskoboeva Elena Yu., Zakharova Ekaterina Yu., Kuzenkova Ludmila M., Kutsev Sergey I., Larionova Valentina I., Lobzhanidze Tina V., Mikhailova Ludmila K., Mikhailova Svetlana V., Moiseev Sergey V., Namazova-Baranova Leyla S., Nikitin Sergey S., Pechatnikova Natalya L., Polyakova Olga A., Semyachkina Alla N., Udalova Olga V. Modern Approaches to the Management of Children with Mucopolysaccharidosis Type I. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2022;19(4):342–353. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i4.2443>

Таблица 1. Классификация мукополисахаридозов [7]

Table 1. Mucopolysaccharidoses classification [7]

МПС	Подтип	Синдром	Ген	Ферментный дефект	Локус	ОМIM
I	МПС I H	Гурлер	IDUA	Дефицит альфа-L-идуронидазы	4p16.3	607014
	МПС I H/S	Гурлер – Шейе				607015
	МПС I S	Шейе				607016
II	МПС II	Хантера	IDS	Дефицит идуронат-2-сульфатазы	Xq28	309900
III	МПС IIIA	Санфилиппо	SGSH	Дефицит гепаран-N-сульфатазы	17q25.3	252900
	МПС IIIB		NAGLU	Дефицит N-ацетил-α-D-глюкозаминидазы Дефицит N-ацетил-α-глюкозаминидазы	17q21.2	252920
	МПС IIIC		HGSNAT	Дефицит гепаран-α-глюкозаминид N-ацетилтрансферазы	8p11.21	252930
	МПС IIID		GNS	Дефицит N-ацетилглюкозамин-6-сульфатазы	12q14	252940
IV	МПС IVA	Моркио	GALNS	Дефицит галактозамин-6-сульфатазы	16q24/3	253000
	МПС IVB		GLB1	Дефицит β-галактозидазы	3p21.33	253010
VI	МПС VI	Марото – Лами	ARSB	Дефицит N-ацетилгалактозамин-4-сульфатазы	5q14.1	253200
VII	МПС VII	Слая	GUSB	Дефицит β-глюкуронидазы	7q21.11	253220
IX	МПС IX	Недостаточность гиалуронидазы	HYAL1	Дефицит гиалуронидазы	3p21.31	601492

короткая шея, сгибательные контрактуры и тугоподвижность конечностей, с возрастом присоединяется болезненность суставов рук и стоп с формированием «когтистой лапы» и полой стопы, вальгусной деформацией коленных суставов). Нередко развивается туннельный синдром карпального канала, который наряду с тугоподвижностью приводит к ограничению функции верхних конечностей. Редко — врожденный щелкающий 1-й палец (болезнь Нотта).

Органы дыхания: частые респираторные заболевания в виде ринитов, отитов. Возможны развитие обструктивных заболеваний дыхательных путей, синдром обструктивного апноэ сна.

Орган зрения: отмечается раннее неравномерное помутнение роговицы. В дальнейшем, обычно после 30 лет, развиваются глаукома, пигментная дистрофия сетчатки. Редко — отек диска зрительного нерва.

Центральная нервная система: психомоторное развитие замедленное.

Краниовертебральный стеноз развивается у пациентов с МПС вследствие гипоплазии зубовидного отростка позвонка C2, атлантоаксиальной нестабильности, отложения мукополисахаридов в твердой мозговой оболочке и задней продольной связке, что в дальнейшем приводит к компрессионной миелопатии на этом уровне и, как следствие, к развитию бульбарных нарушений, центральной дыхательной недостаточности. Симптомы могут включать нарушение походки, мышечную слабость, неуклюжесть при сохранных моторных навыках и дисфункцию мочевого пузыря.

Карпальный туннельный синдром — частая нейропатия сдавления у пациентов в возрасте от 5 до 10 лет и у взрослых. При отсутствии лечения может привести к необратимой контрактуре дистальных межфаланговых суставов, а также к нарушению или потере чувствительности первых трех пальцев и парезу мышц тенара. К сожалению, пациенты редко сообщают о болевых ощущениях, пока не происходит потеря функции.

Сердечно-сосудистая система: характерны недостаточность и/или стеноз клапанов сердца (митрального, аортального, трикуспидального и легочного).

Желудочно-кишечная система: отмечаются пахово-мошоночные и пупочные грыжи, нечасто — гепатоспленомегалия, в раннем возрасте — диарея.

Мукополисахаридоз I H/S типа — промежуточная форма

Синонимы: синдром Гурлер – Шейе.

Основные клинические признаки: лицевые дисморфии, тугоподвижность суставов, низкорослость, помутнение роговицы [1, 2, 5, 7].

Внешний вид: первые симптомы болезни появляются к возрасту 3–8 лет. Характерны скафоцефалия, макроцефалия, запавшая переносица, пухлые губы, помутнение роговицы, микрогнатия, умеренный гипертрихоз, утолщение кожных покровов.

Костная система: на первом году жизни рост в пределах нормы, затем темпы роста снижаются, обуславливая низкорослость. Телосложение диспропорциональное. Множественный дизостоз, скафоцефалия, макроцефалия. Вальгусные деформации голеней выражены незначительно. Умеренно ограничена подвижность в суставах, определяются дизостозы, бочкообразная грудная клетка, кифосколиоз, гиперлордоз.

Органы дыхания: частые респираторные заболевания в виде ринитов, отитов, гипертрофия небных миндалин. Возможно развитие обструкций дыхательных путей, стеноз гортани.

Орган зрения: помутнение роговицы.

Центральная нервная система: отмечается задержка темпов психоречевого развития, позже появляется глубокая деменция. Краниовертебральный стеноз и миелопатия развиваются у пациентов с МПС вследствие гипоплазии зубовидного отростка позвонка C2, атлантоаксиальной нестабильности, отложения ГАГ в твердой мозговой оболочке и задней продольной связке, что в дальнейшем приводит к компрессионной миелопатии на этом уровне и, как следствие, развитию бульбарных нарушений, центральной дыхательной недостаточности. Симптомы могут включать нарушение походки, мышечную слабость, неуклюжесть при сохранных моторных навыках и дисфункцию

мочевого пузыря. Туннельный синдром — синдром запястного канала, сообщающаяся гидроцефалия. Характерно развитие пахименингита в шейном отделе, приводящего к сдавлению спинного мозга и последующей миелопатии.

Сердечно-сосудистая система: характерны недостаточность и/или стеноз клапанов сердца (митрального, аортального, трикуспидального и легочного). Возможны нарушения ритма и проводимости, редко — кардиомиопатия, возможна артериальная гипертензия.

Желудочно-кишечная система: гепатоспленомегалия, пахово-мошоночные и пупочные грыжи.

Как и при большинстве рецессивных болезней, клинический полиморфизм определяется остаточной активностью ферментов и влияет на тяжесть течения и возраст дебюта. В зависимости от возраста дебюта те или иные клинические проявления могут иметь различную степень выраженности. Выраженность клинических проявлений МПС I в разном возрасте может варьировать.

Мукополисахаридоз I H типа — тяжелая форма

Синонимы: синдром Гурлер, синдром Пфаундлера — Гурлер.

Основные клинические проявления: задержка психомоторного развития, умственная отсталость, грубые черты лица, пороки клапанов сердца, помутнение роговицы, задержка роста, тугоподвижность суставов [1–3].

У пациентов 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, смешанная и нейросенсорная тугоухость. Часто наблюдается прогрессирующее помутнение роговицы. Пациенты погибают обычно в возрасте до 10 лет от обструкции дыхательных путей, респираторных инфекций, сердечной недостаточности.

Внешний вид: у новорожденного характерных проявлений не отмечают, симптоматика чаще всего развивается на первом году (с 2 мес, иногда — позже). Характерны изменения черт лица по типу «гарголизма», которые становятся очевидными к концу первого года жизни: большая голова, выступающие лобные бугры, широкие скулы, запавшая переносица, короткие носовые ходы с вывернутыми наружу ноздрями, полуоткрытый рот, большой язык, толстые губы. Характерна задержка роста (максимальный составляет около 110 см), который полностью останавливается к 2–5 годам. При низком росте у детей отмечают диспропорциональное телосложение, короткая шея.

Костная система: со стороны костно-суставной системы при МПС I H 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 valga*. Подвздошные кости приобретают «треугольную» деформацию. Рентгенологические изменения, видимые при синдроме Гурлер, описываются как множественный дизостоз. Для длинных трубчатых костей характерны 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, выявлены недоразвитие поперечных отростков позвонков или их «языкообразная» деформация.

Центральная нервная система: прогрессирующие психические расстройства характерны для синдрома Гурлер, в то время как при мягких формах МПС I (синдромы Гурлер — Шейе и Шейе) интеллект пациентов 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.

Поведенческие нарушения: регресс когнитивных функций наряду с тяжелой потерей слуха, недостатком сна, вызванным обструктивным апноэ, оказывают существенное влияние на поведение ребенка. По мере нарастания когнитивного дефицита к гиперактивности и агрессивности присоединяются аутистические черты. Медикаментозная терапия, направленная на контроль разрушительного поведения, часто бывает неэффективной. Прогрессирующая сообщающаяся гидроцефалия является наиболее частым симптомом синдрома Гурлер и редко встречается при мягких формах МПС I типа. При сдавлении спинного мозга, вызванного утолщением его оболочек или нестабильностью атлантоаксиального сустава, отмечают нарушение походки, мышечную слабость, неуклюжесть при сохраненных моторных навыках и дисфункцию мочевого пузыря. При тяжелой форме заболевания часто наблюдаются судороги, что требует проведения оценки неврологического статуса. У пациентов со слабовыраженными клиническими признаками судорожный синдром встречается намного реже. Прогрессирование заболевания сопровождается генерализованными тонико-клоническими пароксизмами, которые обычно хорошо поддаются монотерапии противосудорожными препаратами.

Сердечно-сосудистая система: вследствие отложения ГАГ с раннего возраста клапаны сердца утолщаются, возникают регургитация либо стеноз. В ряде случаев возможно формирование гипертрофии мышечной ткани сердца, уменьшение ее эластичности, нарушение проводимости, поражение коронарных артерий.

Чаще встречается патология клапанов сердца (недостаточность и/или стеноз митрального, аортального, трикуспидального и легочного клапанов). Имеет место поражение коронарных сосудов. Магистральные сосуды у пациентов с МПС могут иметь утолщенные стенки, но при этом быть суженными или дилатированными. В связи с сужением артерий у таких пациентов появляется клинически выраженная артериальная гипертензия. Возможно расширение восходящей части аорты и значительное уменьшение эластичности стенок аорты. При кардиомиопатии (инфильтративной) выявляются гипертрофия миокарда или дилатация камер сердца. Имеет место нарушение ритма и проводимости сердца. Течение сердечной недостаточности при МПС имеет прогрессирующий характер. Трудности диагностики этого состояния связаны с неспецифичностью клинической симптоматики, отсутствием жалоб, характерных признаков нарушения кровообращения на ранних этапах ее развития.

Органы дыхания: частые респираторные заболевания в виде ринитов, отитов. Накопление ГАГ в миндалинах, надгортаннике, а также в трахее приводит к утолщению и сужению дыхательных путей и развитию обструктивного апноэ.

Органы зрения: помутнение и пигментная дегенерация роговицы, глаукома.

Желудочно-кишечная система: гепатоспленомегалия, диарея в раннем возрасте, пупочная и/или паховая грыжи.

На поздних стадиях у детей выявляют тугоухость, снижение зрения и умственную отсталость.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз МПС I устанавливается на основании совокупности анамнестических данных, клинических данных, результатов лабораторного исследования (биохимического и молекулярно-генетического анализов). Дифференциальная диагностика проводится с другими типами МПС, альфа-маннозидозом, поздними формами ганглиозидозов, муколипидозом, неинфекционными полиартритами, эпифизарными дисплазиями [5, 7].

Жалобы и анамнез

При сборе анамнеза и жалоб необходимо обратить внимание на следующие жалобы и анамнестические события:

- отягощенный семейный анамнез (сходные симптомы у родных братьев и сестер пробанда, близкородственный брак);
- низкий рост;
- огрубление черт лица;
- частые респираторные заболевания;
- снижение слуха;
- снижение зрения;
- множественный дизостоз (деформации черепа, грудной клетки, позвоночника, конечностей);
- нарушение осанки (кифоз, сколиоз);
- рецидивирующие грыжи (чаще двусторонние);
- помутнение роговицы;
- ухудшение переносимости физических нагрузок;
- слабость в конечностях;
- тугоподвижность в суставах;
- трудности подъема из положения сидя и лежа;
- изменение походки;
- неловкость мелкой моторики;
- нарушение контроля за функциями тазовых органов;
- апноэ во сне.

Физикальное обследование

При осмотре необходимо обратить внимание на основные клинические проявления МПС I:

- грубые черты лица;
- низкорослость;
- тугоподвижность суставов;
- помутнение роговицы;
- гепатомегалию;
- спленомегалию;
- пахово-мошоночные и пупочные грыжи (двусторонние);
- сердечные шумы.

Лабораторные диагностические исследования

Основные лабораторные методы подтверждения диагноза МПС I включают определение активности фермента альфа-L-идуронидазы, количественный и качественный анализ ГАГ мочи и молекулярно-генетические исследования гена *IDUA*. Данные исследования проводятся в специализированных генетических лабораториях.

Всем пациентам рекомендуется определение ГАГ в моче с целью подтверждения диагноза и установления типа МПС [7, 8]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)*. Данный тест является одним из первых подтверждающих биохимических тестов для МПС I. При количественном анализе выявляют повышение концентрации ГАГ в моче, при проведении электрофореза ГАГ — повышенную экскрецию дерматансульфата и гепарансульфата с мочой. Эти изменения наблюдаются также при МПС II и VII. Уровень ГАГ является возраст-зависимым параметром. Также при легкой форме МПС I концентрация ГАГ в моче может быть повышена незначительно.

Исследование проводится в динамическом наблюдении пациентам, получающим ферментную заместительную терапию, с частотой не реже 1 раза в 6 мес, пациентам, не получающим ферментную заместительную терапию, — не реже 1 раза в год.

Также всем пациентам для подтверждения диагноза МПС I рекомендовано определение активности альфа-L-идуронидазы в культуре фибробластов, изолированных лейкоцитов либо в пятнах крови, высушенных на фильтровальной бумаге (фильтр № 903) [2, 7, 8]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)*. Данные показатели являются основными лабораторными критериями МПС I. У пациентов с МПС I определяется снижение активности альфа-L-идуронидазы.

С целью подтверждения диагноза на молекулярно-генетическом уровне необходимо проведение исследования гена *IDUA* всем пациентам со сниженной активностью фермента альфа-L-идуронидазы [9, 10]. *Уровень убедительности рекомендаций — B (уровень достоверности доказательств — 2)*. Выявление семейной мутации гена *IDUA* делает возможным обследование родственников пробанда, а также проведение пренатальной и преимплантационной диагностики. Большинство мутаций у пациентов с МПС I могут быть выявлены с помощью секвенирования по Сэнгеру всех экзонов и прилегающих к ним участков интронов гена, но в небольшом проценте случаев мутацию с применением стандартных методов обнаружить не удается.

Всем пациентам с МПС I не реже 1 раза в 6 мес проводят биохимический анализ крови для определения функционального состояния печени, которая является одним из органов-мишеней при МПС (определяют

аланинаминотрансферазу, аспартатаминотрансферазу, общий и прямой билирубин, холестерин, триглицериды) [27, 45]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).*

В связи с высоким риском развития интеркуррентных инфекций, аспирационной пневмонии у пациентов с МПС рекомендуется проведение общего (клинического) анализа крови для оценки основных параметров кроветворения и выявления возможных инфекционных процессов не реже 4 раз в год [27]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).*

В связи с высоким риском развития интеркуррентных инфекций у пациентов с МПС рекомендуется проведение общего анализа мочи не реже 2 раз в год для оценки состояния мочевыводящих путей и почек [1, 2, 5]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).*

Всем пациентам с МПС I для оценки состояния системы коагуляции и своевременной профилактики развития тромбозов показано 1 раз в год (при необходимости — чаще, в т.ч. перед каждым оперативным вмешательством) проведение исследования коагулограммы (активированное частичное тромбопластиновое время, определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови, определение тромбинового времени в крови, исследование уровня фибриногена в крови, определение концентрации D-димера в крови) [28]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).*

Также всем пациентам с МПС I рекомендовано проведение исследования уровня N-терминального фрагмента натрийуретического пропептида мозгового (NT-proBNP) в крови для своевременной диагностики сердечной недостаточности, дифференциальной диагностики с одышкой, вызванной респираторными проблемами, для решения вопросов о старте/коррекции кардиотропной терапии [28]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).*

Инструментальные диагностические исследования

Всем пациентам с МПС I рекомендовано проведение магнитно-резонансной томографии и/или компьютерной томографии и/или ультразвукового исследования органов брюшной полости с целью выявления увеличения размеров печени и селезенки [1]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).* Выявляются умеренная гепатомегалия или гепатоспленомегалия, на фоне терапии размеры печени и селезенки уменьшаются. Выбор метода исследования — по индивидуальным показаниям, исходя из возможностей пациента и клинической потребности. При необходимости применяется анестезиологическое пособие. Частота в среднем 1 раз в год.

С целью выявления множественного дизостоза всем пациентам с МПС I необходимо не реже 1 раза в год проводить рентгенографию шейного, грудного и поясничного отделов позвоночника, а также верхних и нижних конечностей [1, 2, 5]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).* Во время исследования выявляются множественные дизостозы, скафоцефалия, гипоплазия зубовидного отростка позвонка С2, дорсолюмбарный кифоз в результате платиспондилии, поясничный гиперлордоз. Определяются широкие ребра, короткие изогнутые ключицы, гипоплазия головок плечевых костей

и варусная деформация плечевых костей в проксимальных отделах, дистальные эпифизы костей предплечья скошены друг к другу. Наблюдается задержка формирования ядер окостенения. Пястные кости кистей укорочены и сужены — «заострены» в проксимальных отделах, обращают на себя внимание «скошенность» вертлужных впадин, деформированные, уплощенные головки бедренных костей и вальгусная деформация шеек бедренных костей.

Стимуляционная электронейромиография (ЭНМГ) позволяет определить сдавление срединного нерва даже до появления симптомов и должна проводиться всем пациентам с МПС I начиная с возраста 4–5 лет ежегодно [1, 2, 5]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).*

Тугоухость разной степени выраженности характерна для данного заболевания, поэтому всем пациентам с МПС I необходимо проведение аудиометрии не реже 1 раза в год [1, 2, 5]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).* Она может быть кондуктивной или нейросенсорной либо носить смешанный характер. Раннее выявление тугоухости позволяет улучшить качество жизни пациентов, обеспечить им лучшее общение и обучение. Кроме того, пациентам рекомендована консультация врача-оториноларинголога и сурдолога-оториноларинголога, проведение эндоскопии носоглотки и гортани для оценки степени гипертрофии аденоидов и миндалин, а при подозрении на снижение слуха необходимо проведение отоакустической эмиссии (при отсутствии экссудативного отита) [1, 2, 5]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).*

Всем пациентам с МПС I, способным выполнить требуемый дыхательный маневр, для оценки эффективности проводимой терапии, контроля за состоянием бронхолегочной системы в среднем 1 раз в 6 мес рекомендовано исследование функции внешнего дыхания методом спирометрии [1, 2, 5]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).*

При наличии аускультативных изменений в легких, а также для оценки деформаций грудной клетки пациентам с МПС I показано проведение рентгенографии грудной клетки [29]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).*

Для своевременного выявления эпилептической активности, назначения и коррекции терапии всем пациентам с МПС I необходимо проведение электроэнцефалографии (ЭЭГ) [30]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).* Как наиболее информативную методику данного исследования следует выбирать ЭЭГ с видеомониторингом. Исследование следует проводить ежегодно при отсутствии противопоказаний.

Для диагностики обструктивного апноэ сна проводится полисомнография / кардиореспираторный мониторинг, которая позволяет определить характер дыхательных нарушений (исключить центральный генез, связь с гипертрофией аденоидов, сердечной недостаточностью или комплекс причин), патологию сердечно-сосудистой системы. Исследование проводится не реже 1 раза в год. [1, 2, 5]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).*

Регулярное проведение ЭКГ, ЭхоКГ, холтеровского мониторирования ЭКГ и суточного мониторирования артериального давления необходимо пациентам с МПС I, так как с раннего возраста у них отмечаются сердечно-сосудистые нарушения [31]. *Уровень убедительно-*

сти рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5). Частота исследований в среднем не реже 1 раза в год.

С целью выявления компрессии спинного мозга и гидроцефалии всем пациентам с МПС I показано проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга и шейного отдела позвоночника [1]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)*. Нестабильность атлантоаксиального сочленения может быть выявлена при рентгенографии шейного отдела позвоночника с функциональными пробами, однако для подтверждения компрессии спинного мозга вследствие утолщения его оболочек и формирующихся аномалий позвонков требуется проведение МРТ и/или КТ.

Пациентам с МПС I показаны консультация врача-офтальмолога и проведение исследования переднего сегмента глаза методом бокового освещения, измерение внутриглазного давления и оценка состояния глазного дна с целью выявления глаукомы, изменения прозрачности глазных сред и состояния сетчатки [1]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)*. У больных с МПС I отмечается раннее неравномерное помутнение роговицы. В дальнейшем развивается глаукома, пигментная дистрофия сетчатки. Редко — отек диска зрительного нерва.

Тест 6-минутной ходьбы является одним из наиболее простых и доступных в мировой практике способов оценки выносливости и функциональных возможностей пациентов с кардиологической и легочной патологиями, а также выявления таковых, в том числе и у детей. Дистанцию, пройденную в течение 6 мин, измеряют в метрах, оценивают в динамике минимум 1 раз в год и сравнивают с данными предыдущего исследования. Исследование следует проводить не реже 1 раза в 6 мес при условии возможности выполнения пациентом с целью оценки физической выносливости пациентов, в том числе на фоне терапии ларонидазой [32]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)*.

Пациентам с МПС I в среднем 1 раз в 1–2 года следует проводить контроль минеральной плотности костей (рентгеноденситометрия) при первичной диагностике и в процессе динамического наблюдения [33]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4)*.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение МПС I включает в себя как патогенетическое лечение, назначение ферментозаместительной терапии (ФЗТ), так и проведение симптоматической терапии. Ведение пациентов с МПС I предполагает мультидисциплинарный подход с обязательным участием педиатра, невролога, генетика, офтальмолога, детского кардиолога, пульмонолога, сурдолога-оториноларинголога, детского хирурга, нейрохирурга, челюстно-лицевого хирурга, физиотерапевта, медицинского психолога и врачей других специальностей, имеющих опыт в лечении этого редкого заболевания.

Патогенетическое лечение

Всем пациентам с установленным диагнозом МПС I рекомендовано **проведение ФЗТ** с целью замедления прогрессирования заболевания, уменьшения размеров печени и селезенки, улучшения функции сердца, снижения уровня экскретируемых ГАГ. Рекомендованный

режим дозирования: еженедельное введение в дозе 100 ЕД/кг в виде внутривенной инфузии [11–17]. *Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 1)*.

Препаратом для ФЗТ является ларонидаза, в 1 мл раствора содержится 100 ЕД (приблизительно 0,58 мг) ларонидазы. Это рекомбинантная форма человеческой альфа-L-идуронидазы, производимая с использованием технологии рекомбинантной ДНК в клеточной культуре китайских хомячков. ФЗТ предназначена для восстановления уровня ферментной активности, достаточного для гидролиза накопленных ГАГ и для предотвращения их дальнейшего накопления. После введения ларонидаза быстро выводится из системного кровотока и поглощается клетками, поступая в их лизосомы через маннозо-6-фосфатные рецепторы. Начальная скорость введения, составляющая 2 ЕД/кг/ч, при хорошей переносимости может постепенно увеличиваться каждые 15 мин, максимум до 43 ЕД/кг/ч. Весь необходимый объем раствора должен быть введен приблизительно в течение 3–4 ч [12, 13].

Следует обращать внимание на соблюдение интервалов между инфузиями и недопустимость перерывов в терапии, поскольку нарушение режима лечения сопровождается потенциальным риском ухудшения состояния пациента и прогрессирования симптомов МПС I. Лечение проводится при отсутствии противопоказаний.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Пациентам с МПС I Н до достижения возраста 2,5 лет при нормальных или субнормальных показателях развития ($DQ > 70$) рекомендовано проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [11, 16]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)*. Лучшие результаты получены при использовании стволовых клеток костного мозга HLA-совместимых родственных доноров или стволовых клеток пуповинной крови родственных доноров. ТГСК ведет к уменьшению размеров печени и селезенки, улучшению функций дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Проведение ТГСК в раннем возрасте позволяет избежать нарушений когнитивных функций. Претрансплантационная терапия должна обладать выраженной иммуносупрессией. В последнее время увеличилась выживаемость пациентов после ТГСК, хотя риск угрозы для жизни детей сохраняется высоким. Ретроспективный анализ показал, что выживаемость пациентов 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 приживаемости трансплантата без развития реакции трансплантата против хозяина. Наилучший клинический исход наблюдался у детей в возрасте до 2,5 лет с $DQ > 70$. Дети с МПС I с прогрессирующим поражением ЦНС ($DQ < 70$) реже получают пользу от трансплантации.

Одним из наиболее значимых эффектов трансплантации является сохранение интеллектуального развития детей, имеющих тяжелый генотип, ассоциированный с серьезными умственными расстройствами. Помутнение роговицы уменьшается медленно, при этом не исчезает полностью; сформированные изменения скелета, особенно позвоночного столба, также не купируются в полном объеме.

Рекомендовано лечение детей, которые готовятся к ТГСК, по схеме:

1) до пересадки 12 нед и после пересадки не менее 15–17 нед проводится ФЗТ;

2) продолжительность ФЗТ перед пересадкой может быть короче 12 нед, и это зависит от общего состояния пациента, наличия подходящего донора;

3) продолжительность ФЗТ после трансплантации зависит от уровня ГАГ, активности фермента альфа-L-идуронидазы, состояния дыхательной, сердечно-сосудистой систем, общего состояния ребенка, восстановления гематологических параметров [11, 16]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).*

Решение о выборе лечения для пациента с МПС I должна принимать мультидисциплинарная команда. В эту группу, помимо врача-куратора и узких специалистов (невролога, детского кардиолога, оториноларинголога, травматолога-ортопеда и других), должны входить имеющие опыт работы с пациентами МПС врач с опытом работы по пересадке костного мозга (если обсуждается пациент с синдромом Гурлер) и медицинский психолог. Медицинский психолог должен иметь опыт тестирования детей с МПС I Н, учитывать тяжелое соматическое состояние ребенка, нарушение слуха и зрения, тугоподвижность в суставах и т.д.

Все пациенты с МПС I могут получить ФЗТ, так как это улучшит соматические симптомы заболевания. Эффективность ФЗТ возрастает при условии терапии в раннем возрасте. Пациенты, которым планируется проведение ТГСК, предварительно должны получить курс ФЗТ, поскольку это улучшает клиническое состояние пациента. ТГСК применяется для пациентов в возрасте до 2,5 лет.

ТГСК у пациентов с синдромом Гурлер более успешна, если выполняется на ранней стадии, и должна проводиться, как только соматическое состояние позволит провести процедуру.

У взрослых пациентов с МПС I, которым в детском возрасте была проведена ТГСК, необходимо проводить периодическую клиническую оценку клинических симптомов, контролировать уровень ГАГ в моче и не реже одного раза в год оценивать активность фермента альфа-L-идуронидазы. В случае прогрессирования симптомов, увеличении ГАГ в моче, снижения активности фермента необходимо рассмотреть назначение ФЗТ.

Симптоматическое лечение

Пациентам показано проведение медикаментозной премедикации при появлении побочных аллергических реакций с последующей инфузией ларонидазы [18]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).*

У пациентов с МПС, получающих ФЗТ, как и при внутривенном введении любого другого белкового препарата, могут развиваться побочные реакции (лихорадка, озноб, рвота, крапивница, тяжелые реакции гиперчувствительности аллергического типа) — или во время инфузии, или в течение дня проведения инфузии. При появлении побочных реакций во время / после инфузии рекомендуется соответствующее лечение, при котором необходимо следовать современным стандартам оказания медицинской помощи (антигистаминные средства, антипиретики, глюкокортикостероидные препараты).

Всем пациентам с МПС I необходимы консультации следующих специалистов:

- не реже 1 раза в 6 мес или чаще при наличии показаний — детского кардиолога, ортопеда, отоларинголога, невролога;
- врача-хирурга — при наличии патологии, требующей хирургического вмешательства;
- врача-пульмонолога — при наличии патологии со стороны дыхательной системы [1, 2, 5, 14, 18]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).*

Лечение хронических заболеваний (поведенческих нарушений, офтальмологических нарушений, ортопедической патологии, судорожного синдрома, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, рецидивирующих отитов, частых респираторных заболеваний и др.) у пациентов с МПС I целесообразно проводить с учетом действующих клинических рекомендаций, принимая во внимание результаты комплексной оценки со стороны всех органов и систем и персонализированные цели пациента [1, 2, 5, 14, 18, 34]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).*

Лечение поведенческих нарушений проводится неврологом, обычно используются седативные средства, анксиолитики, корректоры поведения. Выбор препарата, дозировка, длительность курса определяются индивидуально. Начинают прием данных средств под тщательным врачебным контролем в условиях круглосуточного/дневного стационара [1, 2, 5, 14, 18, 34].

При офтальмологических нарушениях проводится лечение по показаниям, подбор терапии осуществляется на основании рекомендаций по лечению соответствующих нозологий [1, 2, 5, 14, 18]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).*

Ортопедическая коррекция нарушения осанки, контрактур суставов с использованием нехирургических методов включает физиопроцедуры и лечебную физкультуру, используют ортопедические устройства. По показаниям осуществляют хирургическое лечение синдрома карпального канала, проводится эндопротезирование тазобедренного или коленного суставов, корригирующие остеотомии для исправления оси конечностей [1, 2, 5, 14, 18]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).*

Рецидивирующие отиты, частые респираторные заболевания верхних дыхательных путей требуют проведения симптоматической, антибактериальной терапии, при отитах не применять тактику «наблюдать и ждать» [2, 35]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).*

У пациентов с МПС при наличии эпилептических приступов рекомендовано использование препаратов и схем лечения на основании рекомендаций по лечению эпилепсий [1, 2, 5, 14, 18]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).*

При лечении артериальной гипертензии у пациентов с МПС I рекомендовано назначение антигипертензивной терапии в соответствии с клиническими рекомендациями по артериальной гипертензии [1, 2, 5, 14, 18]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).*

Пациентам с МПС I с нарушениями моторики желудочно-кишечного тракта (запорами) показано использование слабительных препаратов в соответствии с рекомендациями по запорам [36]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).*

При хронической нейропатической боли пациентам с МПС I назначаются препараты, воздействующие на центральные механизмы формирования хронической боли: антиконвульсанты (доза подбирается индивидуально), антидепрессанты [37]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)*. Положительного эффекта фармакотерапии хронической боли у пациентов с МПС можно добиться при учете принимаемых пациентом препаратов и регулярном мониторинге безопасности лечения. При лечении болевого синдрома следует использовать наименее инвазивный способ.

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение пациентов с МПС I следует проводить при участии мультидисциплинарной команды в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

Пациентам с сохранным интеллектом и нарушением функции кистей или с нарушением нервной проводимости по результатам ЭНМГ проводится операция декомпрессии нервных стволов, которая приводит к быстрому стойкому улучшению функции [1, 2, 14, 19–22]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4)*.

Частота рецидивов карпального тоннельного синдрома у пациентов с различными типами МПС неизвестна. Поскольку повторная компрессия медианного нерва вследствие рубцевания или отложения ГАГ возможна, необходимо продолжать наблюдение.

Пациентам с МПС I при сообщающейся гидроцефалии с прогрессирующим увеличением желудочков по данным МРТ и/или подтвержденным повышением давления цереброспинальной жидкости более 250–300 см вод. ст. показано проведение вентрикулоперитонеального шунтирования [1, 2, 14, 19–22]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4)*.

Для пациентов с диагностированным стенозом шейного отдела рекомендовано проведение хирургического вмешательства — декомпрессии спинного мозга, что имеет решающее значение в устранении стеноза [1, 2, 14, 19–22]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4)*.

Сдавление спинного мозга приводит к необратимым неврологическим нарушениям, операцию следует рассматривать даже у пациентов без неврологической симптоматики, если сагиттальный диаметр позвоночного канала сужен более чем на 50%. Хирургическое вмешательство должно выполняться раньше развития неврологических проявлений.

Необходимо проведение хирургической замены тазобедренного или коленного сустава, корригирующей остеотомии костей конечностей при выраженном нарушении функции конечности, обусловленной деформацией или артрозом, при отсутствии эффекта от консервативной терапии [1, 2, 14, 20, 22]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4)*.

Рекомендовано пациентам с МПС I типа рассмотреть, при наличии показаний, проведение аденоидэктомии и/или тонзиллэктомии с целью улучшения проходимости дыхательных путей [1, 38]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)*. Данные вмешательства применяются у пациентов с МПС I типа, как и в общей популяции, с синдромом обструктивного ночного апноэ, экссуда-

тивным отитом, затруднением носового дыхания и рецидивирующими инфекциями верхних дыхательных путей. При этом необходимо учитывать, что при МПС I типа хирургическое вмешательство требуется чаще, чем среди обычных детей. Пациентам с МПС I типа следует выбирать максимально щадящие и эффективные методики, отдавать предпочтение эндоскопическим вмешательствам [39–41].

МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ

Специфической реабилитации пациентам с МПС I не требуется. В круг реабилитационных мероприятий могут быть включены занятия с психологом, отдых в специализированных санаториях, а также социальная адаптация с участием специалистов и социальных работников, курсы массажа.

ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

После установления диагноза МПС пациенту или его официальным представителям рекомендована консультация врача-генетика с целью разъяснения генетического риска, обсуждения возможностей пренатальной и преимплантационной диагностики [2, 6]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)*.

Семьям с больными детьми целесообразно провести медико-генетическое консультирование с целью определения генетического риска. Как и при других аутосомно-рецессивных заболеваниях, при МПС I для каждой беременности риск рождения ребенка составляет 25%. В семьях, где есть больной ребенок, возможно проведение пренатальной и преимплантационной диагностики. Для этого родителям необходимо обратиться в специализированные диагностические лаборатории и медицинские центры.

Пренатальная диагностика МПС I

Проведение пренатальной диагностики рекомендуется для любой последующей беременности в семьях,отягощенных хотя бы одним случаем МПС I, но в случае легких форм болезни решение о ее проведении должно быть принято после подробного обсуждения с семьей всех рисков [1, 2]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)*.

Пренатальная диагностика проводится молекулярно-генетическими или биохимическими методами путем исследования ДНК, выделенной из биоптата ворсин хориона на 9–11-й нед беременности и/или клеток амниотической жидкости, плодной крови на 20–22-й нед беременности.

ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Показания для госпитализации в медицинскую организацию

Показания для плановой госпитализации:

- проведение диагностики и лечения, требующих круглосуточного медицинского наблюдения;
- состояние, требующее активного лечения и круглосуточного медицинского наблюдения (грыжесечение, оперативное лечение поражения суставов, позвоночника, сколиоз, аденоидэктомия, тонзиллэктомия, нейрохирургическая декомпрессия синдрома запястного канала, установка транстимпанического дренажа при среднем отите, хирургическая коррекция патологии сердечно-сосудистой системы и др.);

- состояние, требующее проведения высокотехнологичных методов лечения (в том числе контроль эффективности ТГСК);
- отсутствие возможности обеспечения ФЗТ в амбулаторных и стационарозамещающих условиях;
- необходимость проведения различных видов экспертиз или обследования в медицинской организации (при невозможности проведения их в амбулаторных условиях), требующих динамического наблюдения (в том числе оформление заключения федерального консилиума).

Показания для экстренной госпитализации:

- острые заболевания;
- обострения хронических болезней;
- отравления и травмы, состояния, требующие интенсивной терапии и перевода в реанимационные отделения или отделения интенсивной терапии (в том числе побочные реакции, происходящие в процессе инфузии или в течение дня проведения инфузии ФЗТ, цервикальный стеноз с компрессией спинного мозга и другие жизнеугрожающие острые состояния), а также круглосуточного медицинского наблюдения и проведения специальных видов обследования и лечения.

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

- отсутствие угрозы жизни больного;
- отсутствие угрозы развития осложнений, требующих неотложного лечения;
- стабилизация состояния и основных клинико-лабораторных показателей патологического процесса по основному заболеванию;
- отсутствие необходимости в постоянном врачебном и круглосуточном медицинском наблюдении по основному заболеванию;

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Muenzer J, Wraith JE, Clarke LA. Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. *Pediatrics*. 2009;123(1):19–29. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2008-0416>
2. Martins AM, Dualibi AP, Norato D, et al. Guidelines for the Management of Mucopolysaccharidosis Type I. *J Pediatr*. 2009;155(4 Suppl):S32–S46. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.07.005>
3. Thomas JA, Beck M, Clarke JTR, Cox GF Childhood onset of Scheie syndrome, the attenuated form of mucopolysaccharidosis I. *J Inher Metab Dis*. 2010;33(4):421–427. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-010-9113-7>
4. Vijay S, Wraith JE. Clinical presentation and follow-up of patients with the attenuated phenotype of mucopolysaccharidosis type I. *Acta Paediatr*. 2005;94(7):872–877. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2005.tb02004.x>
5. Leroy JG. Disorders of lysosomal enzymes: clinical phenotypes. In: *Connective Tissue and Its Heritable Disorders: Molecular, Genetic, and Medical Aspects*. Royce PM, Steinman B, eds. 2nd ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2003.
6. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA*. 1999;281(3):249–254. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.281.3.249>
7. Neufeld E, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In: *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al., eds. 8th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001. pp. 3421–3452.
8. Oussoren E, Keulemans J, van Diggelen OP, et al. Residual α -L-iduronidase activity in fibroblasts of mild to severe Mucopolysaccharidosis type I patients. *Mol Genet Metab*. 2013;109(4):377–381. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.05.016>
9. Beesley CE, Meaney CA, Greenland G, et al. Mutational analysis of 85 mucopolysaccharidosis type I families: frequency of known

- необходимость перевода больного в другую больницу или учреждение социального обеспечения.

ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

При проведении наркоза и интубации необходимо помнить о высоком риске компрессии спинного мозга вследствие нестабильности атлантаксиального сустава. Короткая шея, ограничение подвижности нижней челюсти, увеличение языка, выраженная гипертрофия аденоидов и миндалин создают проблемы при проведении анестезиологического пособия, поэтому предпочтение следует отдавать местному или регионарному обезболиванию. Пациент предварительно консультируется врачом-кардиологом, оториноларингологом, анестезиологом, невропатологом. Обязательно проведение полного кардиологического обследования, полисомнографии (для выявления степени дыхательных нарушений), при необходимости — эндоскопии носоглотки и компьютерной томографии легких. Оперативное вмешательство с анестезией необходимо проводить в крупных медицинских центрах, имеющих отделение реанимации и интенсивной терапии, так как интубация и последующая экстратубация у таких пациентов может вызвать затруднения [1–3].

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

10. mutations, identification of 17 novel mutations and in vitro expression of missense mutations. *Hum Genet*. 2001;109(5):503–511. doi: <https://doi.org/10.1007/s004390100606>
10. Aronovich EL, Pan D, Whitley CB. Molecular genetic defect underlying alpha-L-iduronidase pseudodeficiency. *Am J Hum Genet*. 1996;58(1):75–85.
11. De Ru MH, Boelens JJ, Das AM, 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. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-55>
12. Jameson E, Jones S, Remington T. Enzyme replacement therapy with laronidase for treating mucopolysaccharidosis type I. *Cochrane Database Sys Rev*. 2016;4:CD009354. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009354.pub4>
13. Clarke LA, Wraith JE, Beck M, et al. Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I. *Pediatrics*. 2009;123(1):229–240. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2007-3847>
14. D'Aco K, Underhill L, Rangachari L, et al. Diagnosis and treatment trends in mucopolysaccharidosis I: findings from the MPS I Registry. *Eur J Pediatr*. 2012;171(6):911–919. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-011-1644-x>
15. Braunlin EA, Stauffer NR, Peters CH, et al. Usefulness of bone marrow transplantation in the Hurler syndrome. *Am J Cardiol*. 2003;92(7):882–886. doi: [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(03\)00909-3](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(03)00909-3)
16. Eisengart JB, Rudser KD, Tolar J, et al. Enzyme replacement is associated with better cognitive outcomes after transplant in Hurler syndrome. *J Pediatr*. 2013;162(2):375–380.e.1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.07.052>
17. Dornelles AD, Artigalás O, da Silva AA, et al. Efficacy and safety of intravenous laronidase for mucopolysaccharidosis type I: A system-

atic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(8):e0184065. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184065>

18. Giugliani R, Federhen A, Rojas MV, et al. Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: Brief review and guidelines for treatment. *Genet Mol Biol*. 2010;33(4):589–604. doi: <https://doi.org/10.1590/S1415-47572010005000093>

19. Eisengart JB, Rudser KD, Xue Y, et al. Long-term outcomes of systemic therapies for Hurler syndrome: an international multicenter comparison. *Genet Med*. 2018;20(11):1423–1429. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2018.29>

20. Arn P, Wraith JE, Underhill L, et al. Characterization of Surgical Procedures in Patients with Mucopolysaccharidosis Type I: Findings from the MPS I Registry. *J Pediatr*. 2009;154(6):859–864.e3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.12.024>

21. Миронов С.П., Колесов С.В., Переверзев В.С. и др. Опыт хирургического лечения краниовертебрального стеноза у пациентов с мукополисахаридозом I, II, VI типов // Хирургия позвоночника. — 2018. — Т. 15. — № 4. — С. 32–40. — doi: <https://doi.org/10.14531/2018.4.32-40> [Mironov SP, Kolesov SV, Pereverzev VS, et al. Surgical treatment of craniovertebral stenosis in patients with mucopolysaccharidosis type I, II, and VI. *Hirurgiâ pozvonočnika = Spine Surgery*. 2018;15(4):32–40. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.14531/2018.4.32-40>]

22. Williams N, Challoumas D, Eastwood DM. Does orthopaedic surgery improve quality of life and function in patients with mucopolysaccharidoses? *J Child Orthop*. 2017;11(4):289–297. doi: <https://doi.org/10.1302/1863-2548.11.170042>

23. ATS statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111–117. doi: <https://doi.org/10.1164/ajrccm.166.1.at1102>

24. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014;69(4):420–437. doi: <https://doi.org/10.1111/all.12350>

25. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014 Apr;69(4):420–37

26. Simons FE, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organ J*. 2015;8(1):32. doi: <https://doi.org/10.1186/s40413-015-0080-1>

27. Bitencourt FH, Vieira TA, Steiner CE, et al. Medical Costs Related to Enzyme Replacement Therapy for Mucopolysaccharidosis Types I, II, and VI in Brazil: A Multicenter Study. *Value Health Reg Issues*. 2015;8:99–106. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vhri.2015.08.002>

28. Вашакмадзе Н.Д. Мультидисциплинарные принципы ведения детей с мукополисахаридозами в повышении эффективности их диагностики и лечения: автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Екатеринбург; 2019. — 47 с. [Vashakmadze ND. *Mul'tidistsiplinarnye printsipy vedeniya detei s mukopolisakharidozami v povyshenii effektivnosti ikh diagnostiki i lecheniya*. [abstract of dissertation]. Yekaterinburg; 2019. 47 p. (In Russ).]

29. Berger KI, Fagundes SC, Giugliani R, et al. Respiratory and sleep disorders in mucopolysaccharidosis. *J Inherit Metab Dis*. 2013;36(2):201–210. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-012-9555-1>

30. Scarpa M, Lourenço CM, Amartino H. Epilepsy in mucopolysaccharidosis disorders. *Mol Genet Metab*. 2017;122S:55–61. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.10.006>

31. Braunlin EA, Harmatz PR, Scarpa M, et al. Cardiac disease in patients with mucopolysaccharidosis: presentation, diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis*. 2011;34(6):1183–1197. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-011-9359-8>

32. Dornelles AD, Artigalás O, da Silva AA, et al. Efficacy and safety of intravenous laronidase for mucopolysaccharidosis type I: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(8):e0184065. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184065>

33. Lin HY, Shih SC, Chuang CK, et al. Assessment of bone mineral density by dual energy x-ray absorptiometry in patients with mucopolysaccharidoses. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:71. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-71>

34. Escolar ML, Jones SA, Shapiro EG, et al. Practical management of behavioral problems in mucopolysaccharidoses disorders. *Mol Genet Metab*. 2017;122S:35–40. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.09.010>

35. Motamed M, Thorne S, Narula A. Treatment of otitis media with effusion in children with mucopolysaccharidoses. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2000;53(2):121–124. doi: [https://doi.org/10.1016/s0165-5876\(00\)00320-7](https://doi.org/10.1016/s0165-5876(00)00320-7)

36. *Mucopolysaccharidosis Type I*. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. Seattle (WA):University of Washington, Seattle; 1993–2020. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1162>. Accessed on September 20, 2022.

37. Congedi S, Orzalesi M, Di Pede C, Benini F. Pain in Mucopolysaccharidoses: Analysis of the Problem and Possible Treatments. *Int J Mol Sci*. 2018;19(10):3063. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms19103063>

38. Venekamp RP, Hearne BJ, Chandrasekharan D, et al. Tonsillectomy or adenotonsillectomy versus non-surgical management for obstructive sleep-disordered breathing in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(10):CD011165. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011165.pub2>

39. Yang L, Shan Y, Wang S, et al. Endoscopic assisted adenoidectomy versus conventional curettage adenoidectomy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Springerplus*. 2016;5:426. doi: [https://doi.org/110.1186/s110110.1186/s110110-016-2072-1](https://doi.org/10.1186/s110110.1186/s110110-016-2072-1)

40. Harrison R, Schaefer S, Warner L, et al. Transnasal adenoidectomy in mucopolysaccharidosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2018;111:149–152. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2018.04.028>

41. Mitchell RB, Archer SM, Ishman SL, et al. Clinical Practice Guideline: Tonsillectomy in Children (Update). *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;160(1_Suppl):S1–S42. doi: <https://doi.org/10.1177/0194599818801757>

42. Borg GAV. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 1982;14(5):377–381.

43. Borg G. *Borg's Perceived Exertion and Pain Scales*. USA: Human Kinetics; 1998. p. 2.

44. Grant S, Aitchison T, Henderson E, et al. A comparison of reproducibility and the sensitivity to change of visual analogue scales, Borg scales, and Likert scales in normal subjects during submaximal exercise. *Chest*. 1999;116(5):1208–1217. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.116.5.1208>

45. Braunlin E, Steinberger J, DeFor T, et al. Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk Factors after Hematopoietic Cell Transplantation in Severe Mucopolysaccharidosis Type I (Hurler Syndrome). *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(6):1289–1293. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.01.028>

Статья поступила: 20.07.2022, принята к печати: 26.08.2022

The article was submitted 20.07.2022, accepted for publication 26.08.2022

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

Table 2. Grade scale for levels of evidence (LoE) for diagnostic methods (diagnostic intervention)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом, или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Table 3. Grade scale for levels of evidence (LoE) for prevention, treatment, and rehabilitation methods (preventive, treatment, rehabilitation interventions)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 4. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Table 4. Grade scale for grades of recommendation (GoR) for prevention, treatment, and rehabilitation methods (preventive, treatment, rehabilitation interventions)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными))

ОСНОВЫ СОЦИАЛЬНОЙ ПЕДИАТРИИ. РУКОВОДСТВО. ВЫПУСК 23

Под общей редакцией В.Ю. Альбицкого
М.: ПедиатрЪ, 2021. — 416 с.

Книга содержит информацию о становлении и развитии социальной педиатрии в качестве важной составляющей педиатрической науки и практики. Подробно описаны этико-правовые основы охраны здоровья матери и ребенка. Основные разделы посвящены методам изучения, ведущим тенденциям и закономерностям в состоянии здоровья детского населения, влияющим на него социальным детерминантам, проблемам и путям совершенствования организации медико-социальной помощи детям.



© ООО Издательство «ПедиатрЪ», 2022 • www.spr-journal.ru

РЕКЛАМА